

博士論文

論文題目

Comparison of mechanisms underlying changes in glucose utilization in fasted rats anesthetized with propofol or sevoflurane

(プロポフォール麻酔下とセボフルラン麻酔下絶食ラットにおける糖利用メカニズムの比較)

氏 名 李 想

LI XIANG

Comparison of mechanisms underlying changes in glucose utilization in fasted rats anesthetized with propofol or sevoflurane

(プロポフォール麻酔下とセボフルラン麻酔下絶食ラットにおける糖利用メカニズムの比較)

所属:東京大学医学系研究科外科学専攻生体管理医学講座麻酔学教室

指導教員名:山田 芳嗣

申請者名:李 想

目次

	ページ
略語一覧	3
要旨	4
序文	5
目的	9
方法	
対象	11
プレパレーション	11
経静脈的ブドウ糖負荷試験	12
インスリン負荷試験	13
測定項目および演算項目	14
統計処理	15
結果	
I V G T T 実験の結果	17
I T T 実験の結果	20
考察	23

結語	30
謝辞	31
参考文献	32
図 (1~7)	39
表 (1~5)	50

略語一覧

ANOVA : Analysis of variance ; 分散分析

AUC : Area under the time-response curve ; 反応曲線下面積

β -OHB : beta-Hydroxybutyric acid ; β ヒドロキシ酪酸

ITT : Insulin tolerance test ; インスリン負荷試験

IVGTT : Intravenous glucose tolerance test ; 経静脈的ブドウ糖負荷試験

K-ATP channel : Adenosine triphosphate-sensitive potassium channel ; アデノシン三

リン酸感受性カリウムチャネル

QUICKI : Quantitative insulin sensitivity check index

TNF- α : Tumor necrosis factor-alpha ; 腫瘍壊死因子 α

要旨

プロポフォール麻酔に伴う急性脂質負荷はインスリン感受性を修飾する。絶食ラットを用いて、プロポフォール麻酔下での糖利用における急性脂質負荷の関与を検討した。セボフルラン麻酔下に生理食塩水または脂肪製剤を投与されるラット（S 群、SL 群）とプロポフォール麻酔下ラット（P 群）で経静脈的ブドウ糖負荷試験とインスリン負荷試験を行い、糖利用を評価した。セボフルラン麻酔と比較して、プロポフォール麻酔ではインスリン抵抗性を伴う高インスリン血症が惹起され、高インスリン血症の主因がプロポフォールであり、インスリン抵抗性主因が急性脂質負荷であることが示された。

序文

近年の臨床研究[1-3]により、周術期高血糖が手術予後を増悪させる独立危険因子であることが明らかとなり、周術期血糖管理の重要性が再認識されている。手術侵襲に対する神経・内分泌・代謝系のストレス応答の結果、インスリンの分泌が減少し、グルカゴン・カテコラミン・コルチゾール・成長ホルモンなどのカタボリックホルモンの分泌が増加する[4,5]。その結果、糖利用が障害されるとともに糖産生の亢進が生じるために血糖値が上昇し、外科的糖尿病（surgical diabetes）または stress-induced hyperglycemia と称される病態が惹起される。

手術侵襲だけでなく全身麻酔に用いる薬物も糖代謝を修飾することが知られている。適切な鎮静、十分な鎮痛、確実な不動化を施すことが全身麻酔管理の基礎である。臨床の現場では、全身麻酔管理目的に様々な薬物が使用されている。これらの麻酔薬は吸入麻酔薬と静脈麻酔薬に大別される。吸入麻酔薬には亜酸化窒素と揮発性麻酔薬（セボフルラン・イソフルラン・デスフルランなど）が含まれる。静脈麻酔薬には鎮静薬（プロポフォール、ミダゾラム、チオペンタールなど）、鎮痛薬（フェンタニル、レミフェンタニル、モルヒネ、ケタミンなど）および筋弛緩薬（ロクロニウム、ベクロニウム、サクシニルコリンなど）が含まれる。全身麻酔管理中に適切な鎮静を維持するためには、効果

部位である中枢神経における麻酔薬の組織濃度を至適範囲内に調整することが重要である。したがって、投与量の調節によって速やかに効果部位濃度の変更が可能であるという特性をもつ薬物が有用であり、揮発性麻酔薬であるセボフルランと静脈麻酔薬であるプロポフォールはこの特性を有することが広く知られており、この 2 剤は本邦においてもっとも一般的な全身麻酔維持薬として認識されている。

膵β細胞のアデノシン三リン酸感受性カリウムチャネル (K-ATP channel) はインスリン分泌において重要な役割を担っている。揮発性麻酔薬が糖代謝に及ぼす影響に関しては、インスリン分泌抑制作用が報告されており [5-9]、揮発性麻酔薬を用いる全身麻酔下手術中の高血糖の一因であると考えられている。揮発性麻酔薬は心筋の虚血再灌流障害防止効果を有しており、その機序の有力な候補として心筋の K-ATP channel 活性化作用が考えられている [10-12]。膵β細胞と心筋では K-ATP channel の構造が異なるが、近年の基礎研究 [13-15] の結果は、揮発性麻酔薬が膵β細胞の K-ATP channel を活性化し、血糖上昇に対するインスリン追加分泌能 (glucose-induced insulin secretion) を障害する可能性を示唆している。その一方で、プロポフォールが糖代謝に及ぼす影響に関しては未解明の部分が多い。

糖代謝異常を合併していない成人頭頸部外科手術症例を対象に、セボフル

ラン/フェンタニル麻酔とプロポフォール/フェンタニル麻酔が術中血糖値に及ぼす影響を検討した臨床研究[16]では、セボフルラン/フェンタニル麻酔下と比較してプロポフォール/フェンタニル麻酔下での手術麻酔管理中の血糖値が有意に低値を示し、セボフルランとプロポフォールが糖代謝に及ぼす影響が大きく異なることが示唆された。給餌ラットを用いてセボフルランとプロポフォールが術中血糖値に及ぼす影響を検討した基礎研究[17]でも、人工肛門造設術中の血糖値がセボフルラン麻酔下と比較してプロポフォール麻酔下で有意に低値を示した。さらに、鎮痛薬としてオピオイドであるブプレノルフィンを投与した場合、セボフルラン麻酔下での血糖値は有意に低下しなかったが、プロポフォール麻酔下ではブプレノルフィンの用量依存性に血糖値が低下した。覚醒ラット・セボフルラン麻酔下ラット・プロポフォール麻酔下ラットを用いて経静脈的ブドウ糖負荷試験（Intravenous glucose tolerance test : IVGTT）を施行し、セボフルランとプロポフォールが糖利用に及ぼす影響を評価した基礎研究[13,17]では、セボフルランが糖利用を有意に障害するのに対し、プロポフォールは糖利用に対して有意な修飾作用をもたないことが示された。

糖利用はインスリン分泌量とインスリン感受性によって規定される。給餌ラットを用いてセボフルラン麻酔とプロポフォール麻酔がインスリン分泌に及ぼす影響を比較検討した基礎研究[14]では、セボフルランとプロポフォールでは

膵β細胞の K-ATP channel に対する作用が異なることが示唆された。絶食ラットを用いてセボフルラン麻酔とプロポフォール麻酔が糖利用に及ぼす影響を比較検討した基礎研究[13]では、セボフルランが glucose-induced insulin secretion を障害するがインスリン基礎分泌量およびインスリン感受性には障害作用を示さなかったのに対し、プロポフォールがインスリン分泌を促進すると同時にインスリン抵抗性を惹起することが示唆された。

脂肪組織から分泌されるサイトカインやホルモン（アディポサイトカイン）がインスリン感受性の制御に関わっていることが知られている[18-22]。現時点では、全身麻酔薬がアディポサイトカイン分泌に及ぼす影響は未解明である。プロポフォールは疎水性であるため、プロポフォール麻酔では一般に、脂肪製剤に溶解したプロポフォールが静脈投与される。したがって、プロポフォール麻酔では急性脂質負荷が不可避である。急性脂質負荷がインスリン抵抗性を惹起することが報告されている[23-26]。前述した、絶食ラットを用いてセボフルラン麻酔とプロポフォール麻酔が糖利用に及ぼす影響を比較検討した基礎研究[13]は、インスリン抵抗性が認められたプロポフォール麻酔下のラットで、アディポサイトカインの一種である tumor necrosis factor- α (TNF- α) の血漿濃度が有意に上昇していたと報告している。

目的

セボフルラン麻酔下と比較してプロポフォール麻酔下での手術麻酔管理中の血糖値が有意に低値であることが報告されており、このことから、セボフルラン麻酔下とプロポフォール麻酔下では糖代謝が大きく異なることが示唆された。糖代謝を考えるうえでは、糖利用と糖産生の両面からの考察が必要であるが、先行研究においては糖利用に焦点を当てて検討をすすめてきた。糖利用はインスリン分泌とインスリン感受性によって規定される。先行研究では、セボフルラン麻酔とプロポフォール麻酔ではインスリン分泌において重要な役割を果たす膵β細胞の K-ATP channel に対する作用が異なり、セボフルラン麻酔下と比較してプロポフォール麻酔下ではインスリン分泌が有意に亢進していることを報告した。しかしながら、セボフルラン麻酔とプロポフォール麻酔がインスリン感受性に及ぼす影響に関しては詳細な検討を行わなかった。脂質代謝と糖代謝の間における密接な関連性は広く知られている。プロポフォールの疎水性という特性のため、プロポフォール麻酔では急性脂質負荷が不可避である。負荷された脂質がエネルギー基質として生体内利用されるのであれば、脂質異化による糖新生を介したインスリン分泌への影響を考慮する必要がある。その一方で、急性脂質負荷がインスリン感受性を障害しうることが知られている。そ

ここで、本研究では、セボフルラン麻酔とプロポフォール麻酔が糖利用に及ぼす影響の差における急性脂質負荷の関与を明らかにすることを目的とした。なお、絶食処置にともなうエネルギー需給バランスの異常は代謝全般に大きな変化をもたらすが、臨床手術麻酔管理においては、術前に絶食処置を行うことが一般的であるため、本研究では絶食ラットを用いて実験を施行した。

方法

対象

本研究に先立ち、東京大学医学部動物実験倫理委員会から実験プロトコル（図 1 および図 2）の承認を得た（承認番号：H13-047）。9～10 週齢の雄性 Wistar ラット（日本生物材料センター、東京、日本）を使用した。動物飼育室の環境は、12 時間毎の明暗サイクル（午前 7 時から午後 7 時）、室温 25℃に設定した。飼育期間中は標準的飼料（粗蛋白 24%、粗脂質 6%、粗灰分 6%、粗繊維 8%、可溶性無窒素物 54%）と水を自由摂取させた。実験開始 12 時間前より絶食処置を行った。実験中は加温ランプと保温マットを使用して、低体温の防止に努めた。

プレパレーション

使用した全 42 匹のラットに対して、セボフルラン（丸石製薬株式会社、大阪、日本）を用いて全身麻酔を導入した。全身麻酔導入時のセボフルラン投与量は酸素（投与流速 1.5 L/分）中に 5%の濃度とし、フェイスマスクを介して投与した。気管切開と気管挿管を施行し、人工呼吸（一回換気量 2.5mL、呼吸数 55 回/分）を開始した。人工呼吸開始後は、セボフルラン投与量を酸素（投与流速

0.5 L/分) 中に 2.5%の濃度に変更した。右総頸動脈にカテーテル (19 ゲージ) を挿入したのちに、右内頸静脈にもカテーテル (19 ゲージ) を挿入した。動脈カテーテルおよび静脈カテーテルの開存性を保つために 100 単位のヘパリンを静脈投与した。プレパレーション終了直後 (T1) に、平均動脈圧および心拍数を記録し、1.5 mL の動脈血を採取した。

経静脈的ブドウ糖負荷試験 (Intravenous glucose tolerance test : IVGTT)

図 1 に IVGTT の実験プロトコルを示す。先行研究[13,14,17]を参考にして全身麻酔維持に用いるセボフルランおよびプロポフォールの投与量を決定した。プレパレーション終了後、21 匹のラットを S-IVGTT 群、SL-IVGTT 群および P-IVGTT 群に分けた (各群 n = 7)。S-IVGTT 群と SL-IVGTT 群ではセボフルラン麻酔を継続した。S-IVGTT 群には、生理食塩水を 4 mL/kg 単回静脈投与したのちに 4 mL/kg/h の速度で持続静脈投与を行った。SL-IVGTT 群には、10% w/v 脂肪製剤 (10% w/v イントラリピッド、フレゼニウスカービジャパン株式会社、東京、日本) を 4 mL/kg 単回静脈投与したのちに 4 mL/kg/h の速度で持続静脈投与を行った。P-IVGTT 群では、セボフルラン投与を中止し、10 mg/mL のプロポフォール製剤 (1%ディプリバン、アストラゼネカ株式会社、大阪、日本) を 4 mL/kg 単回静脈投与したのちに 4 mL/kg/h の速度で持続静脈投与を行った。30

分間の安定化期間を設けたのちに、1 g/kg のブドウ糖を静脈投与して IVGTT を施行した。ブドウ糖投与直前 (T2)、ブドウ糖投与から 15 分後 (T3) および 30 分後 (T4) に平均動脈圧および心拍数を記録し、1.5 mL の動脈血を採取した。実験期間中に SL-IVGTT 群と P-IVGTT 群に負荷された脂質の量は等量である。

インスリン負荷試験 (Insulin tolerance test : ITT)

図 2 に ITT の実験プロトコルを示す。前述のとおり、全身麻酔維持に用いたセボフルランおよびプロポフォール投与量は先行研究[13,14,17]を参考に決定した。プレパレーション終了後に、10% w/v のブドウ糖を 10 mL/kg/h の速度で持続静脈投与した。21 匹のラットを S-ITT 群、SL-ITT 群および P-ITT 群に分けた (各群 n = 7)。S-ITT 群と SL-ITT 群ではセボフルラン麻酔を継続した。S-ITT 群には、生理食塩水を 4 mL/kg 単回静脈投与したのちに 4 mL/kg/h の速度で持続静脈投与を行った。SL-ITT 群には、10% w/v イントラリピッドを 4 mL/kg 単回静脈投与したのちに 4 mL/kg/h の速度で持続静脈投与を行った。P-ITT 群では、セボフルラン投与を中止し、1%ディプリバンを 4 mL/kg 単回静脈投与したのちに 4 mL/kg/h の速度で持続静脈投与を行った。30 分間の安定化期間を設けたのちに、10 IU/kg の速効型ヒトインスリン製剤 (ヒューマリン R、イーライリリー・ジャパン株式会社、兵庫、日本) を静脈投与し ITT を施行した。インスリ

ン投与量は先行研究[27-29]を参考にして決定した。ヒトインスリン製剤投与直前 (T2)、ヒトインスリン製剤投与から 15 分後 (T3) および 30 分後 (T4) に平均動脈圧および心拍数を記録し、1.5 mL の動脈血を採取した。実験期間中に SL-ITT 群と P-ITT 群に負荷された脂質の量は等量である。

測定項目および演算項目

右総頸動脈に挿入したカテーテルを圧トランスデューサーに接続し、平均動脈圧および心拍数をモニターした。動脈血採取直後に、血糖値および血中βヒドロキシ酪酸 (β-OHB) 濃度を、各々、メディセーフ (テルモ、東京、日本) およびプレシジョンエクシード (アボットジャパン、東京、日本) を用いて測定した。血糖値と血中β-OHB 濃度の測定後、採取した血液を遠心し (4°C、1000 x g、15 分間)、分離した血漿を-60°Cで保存した。血漿インスリン濃度および血漿 TNF-α濃度は、各々、AKRIN-010T (シバヤギ、群馬、日本) および AKRTN-010 (シバヤギ) を用いて enzyme-linked immunosorbent assay で測定した。

Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) は以下の式を用いて計算し、インスリン感受性の指標として利用した[30] : $QUICKI = 1 / (\log [\text{血漿インスリン濃度 } (\mu\text{IU/mL})] + \log [\text{血糖値 } (\text{mg/dL})])$ 。QUICKI とインスリン感受性は正の相関をもち、QUICKI が低値であることはインスリン抵抗性が惹起されている

ことを反映すると考えられている。IVGTT 実験では、T2 から T4 にかけての血糖値反応曲線下の面積 (AUC[T2-T4] (min·mg/dL)) を計算し、得られた血糖値変動量を糖利用の評価に用いた。また、ITT 実験では T2 から T4 にかけての血糖値変化量 (Δ glucose[T2-T4] (mg/dL)) を以下の式を用いて計算し、インスリン感受性の評価に用いた： Δ glucose[T2-T4] (mg/dL) = [T4 における血糖値 (mg/dL)] - [T2 における血糖値 (mg/dL)]。

統計処理

パラメトリックデータは平均値±標準偏差で示した。3 群間におけるパラメトリックデータの経時変化に関する比較には、群と時間を要因とする 2-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA) を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。球面性の検定には Mauchly's test を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。球面性が否定された場合には、Greenhouse-Geisser correction を行い、adjusted $p < 0.05$ を有意とした。各時点におけるパラメトリックデータの 3 群間比較には、1-way ANOVA を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。有意差が検出された場合は、Bonferroni-Dunn test を用いて多重比較を行い、adjusted $p < 0.05$ を有意とした。

血漿インスリン濃度、血漿 TNF- α 濃度および QUICKI は中央値 [25 および 75 パーセンタイル]で示した。各時点におけるノンパラメトリックデータの 3 群

間比較には、Kruskal-Wallis test を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。有意差が検出された場合は、Steel-Dwass test を用いて多重比較を行い、adjusted $p < 0.05$ を有意とした。

本研究においては、急性脂質負荷を受けないセボフルラン麻酔下ラット (IVGTT 実験の S-IVGTT 群および ITT 実験の S-ITT 群) を対照群とした。各時点で 3 群間のデータに有意差を認めた場合の多重比較においては、対照群との比較検討だけでなく、急性脂質負荷を受けたセボフルラン麻酔下ラット (IVGTT 実験の SL-IVGTT 群および ITT 実験の SL-ITT 群) との比較検討も行った。

統計処理ソフトウェアとして JMP Pro version 10.0.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を使用した。

結果

IVGTT 実験の結果

S-IVGTT 群、SL-IVGTT 群および P-IVGTT 群のラットの体重は、各々 273 ± 22 g、 271 ± 18 g および 287 ± 26 g であり、3 群間で有意差を認めなかった。

S-IVGTT 群、SL-IVGTT 群および P-IVGTT 群の実験期間中の平均動脈圧および心拍数の変動を表 1 に示す。平均動脈圧の経時変化に 3 群間で有意差を認めた ($p = 0.0052$ 、2-way repeated-measures ANOVA)。T2 の平均動脈圧において、3 群間で有意差を認めた ($p = 0.0075$ 、1-way ANOVA)。S-IVGTT 群と比較して P-IVGTT 群は T2 において有意に高い平均動脈圧を示した (adjusted $p = 0.0072$ 、Bonferroni-Dunn test)。心拍数の経時変化には 3 群間で有意差を認めなかった。

S-IVGTT 群、SL-IVGTT 群および P-IVGTT 群の実験期間中の血糖値変動を図 3A に示す。血糖値の経時変化に 3 群間で有意差を認めた (adjusted $p < 0.0001$ 、2-way repeated-measures ANOVA with Greenhouse-Geisser correction)。T2、T3 および T4 の各時点において血糖値に 3 群間で有意差を認めた (各々、 $p = 0.0358$ 、 $p = 0.0020$ および $p < 0.0001$ 、1-way ANOVA)。T2、T3 および T4 のすべての時点において、S-IVGTT 群と比較して P-IVGTT 群は有意に低い血糖値を示した (各々、adjusted $p = 0.0480$ 、adjusted $p = 0.0015$ および adjusted $p < 0.0001$ 、Bonferroni-Dunn

test)。T4において、S-IVGTT群と比較してSL-IVGTT群は有意に低い血糖値を示した (adjusted $p = 0.0376$ 、Bonferroni-Dunn test)。また、SL-IVGTT群と比較した場合、P-IVGTT群はT4において有意に低い血糖値を示した (adjusted $p = 0.0112$ 、Bonferroni-Dunn test)。経静脈的ブドウ糖投与後の血糖値変動量 (AUC[T2-T4]) を図 3B に示す。AUC[T2-T4]に 3 群間で有意差を認めた ($p = 0.0164$ 、1-way ANOVA)。S-IVGTT群と比較した場合、P-IVGTT群の AUC[T2-T4]は有意に低値であった (adjusted $p = 0.0195$ 、Bonferroni-Dunn test)。

S-IVGTT群、SL-IVGTT群およびP-IVGTT群の実験期間中の血中 β -OHB濃度の変動を図 4 に示す。血中 β -OHB濃度の経時変化に 3 群間で有意差を認めた (adjusted $p < 0.0001$ 、2-way repeated-measures ANOVA with Greenhouse-Geisser correction)。T2、T3 および T4 の各時点において血中 β -OHB濃度に 3 群間で有意差を認めた (各々、 $p = 0.0073$ 、 $p < 0.0001$ および $p < 0.0001$ 、1-way ANOVA)。T2において、S-IVGTT群と比較してSL-IVGTT群およびP-IVGTT群には有意差を認めなかった。しかしながら、SL-IVGTT群と比較した場合、P-IVGTT群は有意に低い血中 β -OHB濃度を示した (adjusted $p = 0.0066$ 、Bonferroni-Dunn test)。T3において、S-IVGTT群と比較してSL-IVGTT群は有意に高い血中 β -OHB濃度を示した (adjusted $p < 0.0001$ 、Bonferroni-Dunn test)。また、SL-IVGTT群と比較した場合、P-IVGTT群の血中 β -OHB濃度は有意に低かった (adjusted $p = 0.0001$ 、

Bonferroni-Dunn test)。T4において、S-IVGTT 群と比較して SL-IVGTT 群および P-IVGTT 群は有意に高い血中 β -OHB 濃度を示した（各々、adjusted $p < 0.0001$ および adjusted $p = 0.0001$ 、Bonferroni-Dunn test)。また、SL-IVGTT 群と比較した場合、P-IVGTT 群の T4 における血中 β -OHB 濃度は有意に低かった（adjusted $p = 0.0283$ 、Bonferroni-Dunn test)。

S-IVGTT 群、SL-IVGTT 群および P-IVGTT 群の実験期間中の血漿インスリン濃度の変動を表 2 に示す。T2、T3 および T4 の各時点において血漿インスリン濃度に 3 群間で有意差を認めた（各々、 $p = 0.0001$ 、 $p = 0.0001$ および $p = 0.0002$ 、Kruskal-Wallis test)。T2、T3 および T4 のすべての時点において、S-IVGTT 群と比較して SL-IVGTT 群および P-IVGTT 群は有意に高い血漿インスリン濃度を示した（すべての比較において adjusted $p = 0.0061$ 、Steel-Dwass test)。また、SL-IVGTT 群と比較した場合、P-IVGTT 群は T2、T3 および T4 のすべての時点において有意に高い血漿インスリン濃度を示した（各々、adjusted $p = 0.0061$ 、adjusted $p = 0.0061$ および adjusted $p = 0.0137$ 、Steel-Dwass test)。

QUICKI を表 3 に示す。T1 において、3 群間で有意差を認めなかったが、T2 では 3 群間に有意差を認めた ($p = 0.0005$ 、Kruskal-Wallis test)。T2 において、S-IVGTT 群と比較して SL-IVGTT 群および P-IVGTT 群は有意に低い QUICKI を示した（各々、adjusted $p = 0.0061$ および adjusted $p = 0.0061$ 、Steel-Dwass test)。

しかしながら、SL-IVGTT 群と P-IVGTT 群の間では、T2 における QUICKI に有意差を認めなかった。

ITT 実験の結果

S-ITT 群、SL-ITT 群および P-ITT 群のラットの体重は、各々 287 ± 19 g、 278 ± 14 g および 291 ± 12 g であり、3 群間で有意差を認めなかった。

S-ITT 群、SL-ITT 群および P-ITT 群の実験期間中の平均動脈圧および心拍数の変動を表 4 に示す。平均動脈圧の経時変化に 3 群間で有意差を認めた ($p = 0.0272$ 、2-way repeated-measures ANOVA)。T2 の平均動脈圧において、3 群間で有意差を認めた ($p = 0.0017$ 、1-way ANOVA)。S-ITT 群と比較して P-ITT 群は T2 において有意に高い平均動脈圧を示した (adjusted $p = 0.0072$ 、Bonferroni-Dunn test)。また、SL-ITT 群と比較した場合、P-ITT 群の T2 における平均動脈圧は有意に高かった (adjusted $p = 0.0093$ 、Bonferroni-Dunn test)。心拍数の経時変化には 3 群間で有意差を認めなかった。

S-ITT 群、SL-ITT 群および P-ITT 群の実験期間中の血糖値変動を図 5A に示す。血糖値の経時変化に 3 群間で有意差を認めた (adjusted $p < 0.0001$ 、2-way repeated-measures ANOVA with Greenhouse-Geisser correction)。T2 および T4 において 3 群間の血糖値に有意差を認めた (各々、 $p = 0.0020$ および $p = 0.0032$ 、1-way

ANOVA)。S-ITT 群と比較して P-ITT 群の血糖値は、T2 において有意に低く (adjusted $p = 0.0015$ 、Bonferroni-Dunn test)、T4 において有意に高かった (adjusted $p = 0.0027$ 、Bonferroni-Dunn test)。インスリン投与後の血糖値変化量 ($\Delta\text{glucose}[T2-T4]$) を図 5B に示す。 $\Delta\text{glucose}[T2-T4]$ に 3 群間で有意差を認めた ($p < 0.0001$ 、1-way ANOVA)。S-ITT 群と比較して SL-ITT 群および P-ITT 群の $\Delta\text{glucose}[T2-T4]$ は有意に高値であった (各々、adjusted $p = 0.0064$ および adjusted $p = 0.0001$ 、Bonferroni-Dunn test)。

S-ITT 群、SL-ITT 群および P-ITT 群の実験期間中の血漿 TNF- α 濃度変動を表 5 に示す。T1 において、3 群のすべてのラットで TNF- α は検出されなかった。T2 において、SL-ITT 群および P-ITT 群のすべてのラットで TNF- α が検出されたが、S-ITT 群ではすべてのラットで TNF- α は検出されなかった。T3 において、SL-ITT 群のラット 7 匹中 5 匹で TNF- α が検出され、P-ITT 群のすべてのラットで TNF- α が検出されたが、S-ITT 群ではすべてのラットで TNF- α は検出されなかった。T4 において、S-ITT 群のラット 7 匹中 1 匹で TNF- α が検出され、SL-ITT 群のラット 7 匹中 3 匹で TNF- α が検出され、P-ITT 群のラット 7 匹中 6 匹で TNF- α が検出された。T2、T3 および T4 において、血漿 TNF- α 濃度に 3 群間で有意差を認めた (各々、 $p = 0.0009$ 、 $p = 0.0022$ および $p = 0.0107$ 、Kruskal-Wallis test)。

T2 において、S-ITT 群と比較して SL-ITT 群および P-ITT 群の血漿 TNF- α 濃度は

有意に高く（各々、adjusted p = 0.0030 および adjusted p = 0.0030、Steel-Dwass test）、
T3 においても、S-ITT 群と比較して SL-ITT 群および P-ITT 群の血漿 TNF- α 濃度
は有意に高かった（各々、adjusted p = 0.0305 および adjusted p = 0.0030、
Steel-Dwass test）。T4 において、S-ITT 群と比較して P-ITT 群の血漿 TNF- α 濃度
は有意に高かった（adjusted p = 0.0063、Steel-Dwass test）。

考察

IVGTT 施行中、S-IVGTT 群と比較して SL-IVGTT 群および P-IVGTT 群は有意に低い血糖値を示した。また、IVGTT 施行中、SL-IVGTT 群では有意差を認めなかったものの AUC[T2-T4]（経静脈的ブドウ糖負荷後の血糖値変動量）が S-IVGTT 群と比較して少ない傾向にあり、P-IVGTT 群では S-IVGTT 群と比較して AUC[T2-T4]が有意に少なかった。これらの 3 群間における経静脈的ブドウ糖負荷後の血糖値ならびに AUC[T2-T4]の違いから、S-IVGTT 群と比較した場合、SL-IVGTT 群および P-IVGTT 群で IVGTT 施行中にラットが利用したブドウ糖の量がより多いことが示唆された。しかしながら、IVGTT 施行中の血中 β -OHB 濃度は、S-IVGTT 群と比較して SL-IVGTT 群および P-IVGTT 群で有意に高値であり、さらに、SL-IVGTT 群の血中 β -OHB 濃度は P-IVGTT 群よりも有意に高値であった。血中 β -OHB 濃度は脂質異化作用を介した糖新生量と相関する。最近の臨床研究[31]は、セボフルラン麻酔下での手術中にブドウ糖投与を施行することで脂質異化が抑制されることを報告している。本研究において、経静脈的ブドウ糖投与後に S-IVGTT 群の血中 β -OHB 濃度の減少を認めたことは、上述の臨床研究[31]の結果と一致する。したがって、SL-IVGTT 群および P-IVGTT 群では外因性に投与された脂質がエネルギー基質として利用された可能性が高く、急性

脂質負荷が脂質異化を介した糖新生量を増加させることを示唆しているものと考えられる。さらに、IVGTT 施行中の血中 β -OHB 濃度が P-IVGTT 群と比較して SL-IVGTT 群で有意に高かったことから、外因性に投与された脂質がエネルギー基質として利用される量に関しては、プロポフォール麻酔下よりもセボフルラン麻酔下の方が多いたことが推定される。これらの IVGTT 実験の結果は、セボフルラン麻酔とプロポフォール麻酔が糖利用に及ぼす影響の違いを説明する機序において、脂質代謝が大きな関与を示す因子であることを反映しているものであると考えた。

糖利用を制御する重要な因子の一つにインスリン分泌量が挙げられる。セボフルランなどの揮発性麻酔薬は膵 β 細胞の K-ATP channel を活性化させることでインスリン分泌を抑制することが知られている[5-9, 13-15]。最近のラットを用いた動物実験において、プロポフォール麻酔がインスリン分泌を促進することが報告されており、プロポフォールの膵 β 細胞の K-ATP channel に対する作用がセボフルランとは異なることがその機序である可能性が示唆されている[13,14]。本研究において、IVGTT 施行中の血漿インスリン濃度は、S-IVGTT 群と比較して SL-IVGTT 群および P-IVGTT 群で有意に高かった。また、興味深いことに、P-IVGTT 群の IVGTT 施行中の血漿インスリン濃度は SL-IVGTT 群と比較して有意に高かった。これらの結果は、セボフルラン麻酔下では急性脂質負

荷が脂質異化を介する糖新生を刺激することでインスリン分泌を促進する効果を発揮するということと、プロポフォール麻酔下では脂質負荷によるインスリン分泌促進効果だけでなくプロポフォールそのものがインスリン分泌促進効果を有することを反映していると考えた (図 6)。

糖利用を制御するもう一つの重要因子としてインスリン感受性が挙げられる。本研究において、IVGTT を施行する直前 (T2) の QUICKI は、S-IVGTT 群と比較して SL-IVGTT 群および P-IVGTT 群で有意に低値であった。この結果は SL-IVGTT 群と P-IVGTT 群でインスリン抵抗性が惹起されていたことを反映する。急性脂質負荷によるインスリン感受性障害作用が報告されており、インスリン感受性の制御における脂質代謝の関与が指摘されている[23-26]。TNF- α などの脂肪組織から分泌されるサイトカインやホルモンがインスリン感受性の制御にかかわっており[18-22]、血漿 TNF- α 濃度の上昇がインスリン抵抗性と相関することが報告されている[18,21]。そこで本研究では、IVGTT 実験において SL-IVGTT 群および P-IVGTT 群で認められたインスリン抵抗性の機序解明を目的として、QUICKI 以外の方法でインスリン感受性を評価するために ITT 実験を施行し、ITT 施行中の血漿 TNF- α 濃度を測定した。

インスリン負荷後の血糖値減少は、S-ITT 群と比較して SL-ITT 群および P-ITT 群で有意に少なかった。この結果は、SL-ITT 群と P-ITT 群でインスリン

抵抗性が惹起されていたことを反映する。SL-ITT 群と P-ITT 群の間では、インスリン負荷後の血糖値減少量に有意差を認めなかった。したがって、プロポフォール麻酔下で認められるインスリン抵抗性は急性脂質負荷が原因であり、プロポフォール自体はインスリン感受性に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された（図 7）。

ITT 施行中、S-ITT 群と比較して SL-ITT 群および P-ITT 群は有意に高い血漿 TNF- α 濃度を示した。この結果は、SL-ITT 群および P-ITT 群において、急性脂質負荷により脂肪組織からの TNF- α 分泌が増加し、インスリン抵抗性が惹起された可能性を示唆する。しかしながら、プロポフォール麻酔下で認められたインスリン抵抗性を惹起する主たる原因が急性脂質負荷に伴う高 TNF- α 血症であると確定するためにはさらなる検討が必要であると考えられる。

ラットを用いた動物実験を施行した本研究ならびに先行研究[13,14,17]において、セボフルラン麻酔下と比較してプロポフォール麻酔下で血糖値は有意に低い値を推移した。また、臨床研究[16]においても、セボフルラン/フェンタニル麻酔と比較してプロポフォール/フェンタニル麻酔下での術中血糖値は有意に低値を推移したことが報告されている。高血糖は術後の合併症発症率や死亡率を増悪させる独立因子である[1-3]と報告されており、手術を受ける患者の血糖値を適切に管理することは非常に重要である[32]。この観点からは、高血糖

を惹起しにくいという特徴はプロポフォール麻酔の利点として考えることができるかもしれない。その一方で、プロポフォール麻酔下で惹起されるインスリン抵抗性は、手術中の糖代謝管理におけるプロポフォール麻酔の欠点として挙げられるものである。ラットにプロポフォール麻酔を施行する際に必要なプロポフォールの用量は、臨床手術麻酔で用いられる用量と比較して非常に大量であり、プロポフォールの投与量の増加は急性脂質負荷量の増加を伴うため、本研究結果をそのまま臨床手術麻酔に活用することは不可能である。しかしながら本研究結果をもとに推察すると、次の2項目が考えられる。第1点目は、糖代謝異常を合併していない手術患者においては、セボフルラン麻酔下と比較してプロポフォール麻酔下では血糖値が上昇しにくく、安定した術中血糖値の提供に寄与する可能性が高く、その機序としてセボフルラン麻酔のようにインスリン分泌障害を惹起しないことが想定される。第2点目は、糖尿病を合併する手術患者においては、前述した術中血糖値管理上のプロポフォール麻酔の優位性が認められない可能性がある。各々の糖尿病患者において、インスリン分泌障害とインスリン感受性障害の程度が異なるため一概には言えないものの、プロポフォール麻酔に伴うインスリン感受性障害が顕著な場合には、セボフルラン麻酔と比較してプロポフォール麻酔のほうが術中血糖値管理において不利益をもたらす可能性も想定しうる。したがって、プロポフォール麻酔がインス

リン分泌ならびにインスリン感受性に及ぼす影響を検討する臨床研究が絶対的に必要であると考ええる。

本研究の問題点として2項目が挙げられる。第1点目は、すべてのラットがプレパレーション（気管切開、気管挿管、動静脈路確保）をセボフルラン麻酔下で受けていることである。実験プロトコル上、P-IVGTT群およびP-ITT群でセボフルラン麻酔からプロポフォール麻酔に変更した後、30分間の安定化期間を設けてはいるが、残存するセボフルランの効果がP-IVGTT群およびP-ITT群のラットの糖代謝に及ぼした影響を否定することはできない。第2点目は、機序を明らかにすることはできなかつたが、S-IVGTT群、SL-IVGTT群およびP-IVGTT群の3群間ならびにS-ITT群、SL-ITT群およびP-ITT群の3群間で実験期間中の平均動脈圧に有意差を認めたことである。本研究と同じ用量のプロポフォールを用いた先行動物実験において、S状結腸を用いた人工肛門造設術中に血糖値変動が認められなかつたことから、本研究で施行したプロポフォール麻酔は手術ストレスに対する内分泌・代謝系の応答を抑制するのに十分な深度であったと推定できる。しかしながら、本研究では血漿カテコラミン濃度を測定していないため、実験中のラットの交感神経系の活性を推測することは不可能である。交感神経系の活性度によって糖代謝が様々な修飾を受けることが知られているため、本研究で循環動態において認められた差が糖代謝評価に用い

たデータに及ぼした影響を無視することはできないと考える。

結語

セボフルラン麻酔と比較して、プロポフォール麻酔はインスリン分泌を促進するとともに、インスリン抵抗性を惹起する。プロポフォール麻酔下で認められる高インスリン血症の主たる原因は急性脂質負荷ではなくプロポフォール自体の作用であると考えられ、その一方でインスリン抵抗性の主たる原因は急性脂質負荷であり、その機序に TNF- α が関与している可能性がある。

謝辞

本研究を施行するにあたり、ご指導いただいた山田芳嗣先生（東京大学大学院医学系研究科外科学専攻生体管理医学講座麻酔学教室教授）と北村享之先生（東邦大学医療センター佐倉病院麻酔科教授、東京大学大学院医学系研究科外科学専攻生体管理医学講座麻酔学教室客員研究員）に感謝申し上げます。

また、ご協力いただいた河村岳先生、森芳映先生、佐藤可奈子先生、荒木裕子先生、佐藤壘先生にも感謝申し上げます。

参考文献

1. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, Schrader LM, Rizza RA, McMahon MM: Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc* 80:862-6,2005.
2. McGirt MJ, Woodworth GF, Brooke BS, Coon AL, Jain S, Buck D, Huang J, Clatterbuck RE, Tamargo RJ, Perler BA: Hyperglycemia independently increases the risk of perioperative stroke, myocardial infarction, and death after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 58:1066-73,2006.
3. Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, O'Reilly M, Pelletier SJ: Effects of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. *J Surg Res* 140:227-33,2007.
4. Oyama T, Takazawa T. Effects of halothane anaesthesia and surgery on human growth hormone and insulin level in plasma. *Br J Anaesth* 43:573-80,1971.
5. Diltor M, Camu F. Glucose homeostasis and insulin secretion during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 68:880-6,1988.

6. Ewart RBL, Rusy BF, Bardford MW. Effects of enflurane on release of insulin by pancreatic islets in vitro. *Anesth Analg* 60:878-84,1981.
7. Desborough JP, Jones PM, Persaud SJ, Landon MJ, Howell SL. Isoflurane inhibits insulin secretion from isolated rat pancreatic islets of Langerhans. *Br J Anaesth* 71:873-6,1993.
8. Saho S, Kadota Y, Sameshima T, Miyao J, Tsurumaru T, Yoshimura N. The effects of sevoflurane anesthesia on insulin secretion and glucose metabolism in pigs. *Anesth Analg* 84:1359-65,1997.
9. Tanaka T, Nabatame H, Tanifuji Y. Insulin secretion and glucose utilization are impaired under general anesthesia with sevoflurane as well as isoflurane in a concentration-independent manner. *J Anesth* 19:277-281,2005.
10. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg* 100:1584-93,2005.
11. Toller WG, Gross ER, Kersten JR, Pagel PS, Gross GJ, Wartier DC. Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channels.

Mechanism of desflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology*

92:1731-9,2000.

12. Obal D, Dettwiler S, Favocchia C, Scharbatke H, Preckel B, Schlack W. The influence of mitochondrial KATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo. *Anesth Analg* 101:1252-60,2005.
13. Sato K, Kitamura T, Kawamura G, Mori Y, Sato R, Araki Y, Yamada Y: Glucose use in fasted rats under sevoflurane anesthesia and propofol anesthesia. *Anesth Analg* 117:627-33,2013.
14. Kitamura T, Sato K, Kawamura G, Yamada Y: The involvement of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the different effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism in fed rats. *Anesth Analg* 114:110-6,2012.
15. Zuurbier CJ, Keijzers PJM, Koeman A, Van Wezel HB, Hollmann MW: Anesthesia's effects on plasma glucose and insulin and cardiac hexokinase at similar hemodynamics and without major surgical stress in fed rats. *Anesth Analg* 106:135-42,2008.

16. 北村享之, 河村 岳, 小川 真, 山田芳嗣: 全身麻酔薬が手術麻酔管理中の血糖値変動に与える影響 —セボフルランとプロポフォールの比較— 麻酔 58:81-4,2009.
17. Kitamura T, Ogawa M, Kawamura G, Sato K, Yamada Y: The effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under aerobic conditions in fed rats. *Anesth Analg* 109:1479-85,2009.
18. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM: Tumor necrosis factor- α inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:4854-8,1994.
19. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, Wagner JA, Wu M, Knopps A, Xiang AH, Utzschneider KM, Kahn SE, Olefsky JM, Buchanan TA, Scherer PE: Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 279:12152-62,2004.
20. Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, Imai Y, Nagai R, Kadowaki T: Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 29:1357-62,2006.

21. Hivert M-F, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino Sr RB, Wilson PWF, Meigs JB: Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3165-72,2008.
22. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1930-5,2001.
23. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI: Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 97:2859-65,1996.
24. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, Goodyear LJ, Kraegen EW, White MF, Shulman GI: Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C θ and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes* 48:1270-4,1999.
25. Bachmann OP, Dahl DB, Brechtel K, Machann J, Haap M, Maier T, Loviscach M, Stumvoll M, Claussen CD, Schick F, Haring HU, Jacob S: Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and relation with insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 50:2579-84,2001.

26. Belfort R, Mandarino L, Kashyap S, Wirfel K, Pratipanawatr T, Berria R, DeFronzo RA, Cusi K: Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling. *Diabetes* 54:1640-8,2005.
27. Hagiwara S, Iwasaka H, Hasegawa A, Koga H, Noguchi T: Effects of hyperglycemia and insulin therapy on high mobility group box 1 in endotoxin-induced acute lung injury in a rat model. *Crit Care Med* 36:2407-13,2008.
28. Reichstetter S, Castillo GM, Lai MS, Nishimoto-Ashfield A, Banerjee A, Bogdanov A, Lyubimov AV, Bolotin EM: Protected graft copolymer (PGC) basal formulation of insulin as potentially safer alternative to Lantus[®] (insulin-glargine): a streptozotocin-induced, diabetic Sprague Dawley rats study. *Pharm Res* 29:1033-9,2012.
29. Hirabara SM, Folador A, Fiamoncini J, Lambertucci RH, Rodrigues CF Jr, Rocha MS, Aikawa J, Yamazaki RK, Martins AR, Rodrigues AC, Carpinelli AR, Pithon-Curi TC, Fernandes LC, Gorjao R, Curi R: Fish oil supplementation for two generations increases insulin sensitivity in rats. *J Nutr Biochem* 24:1136-45,2013.

30. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ:
Quantitative insulin sensitivity check index; a simple, accurate method for
assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2402-10,2000.
31. Yamasaki K, Inagaki Y, Mochida S, Funaki K, Takahashi S, Sakamoto S: Effect of
intraoperative acetated Ringer's solution with 1% glucose on glucose and protein
metabolism. *J Anesth* 24:426–31,2010.
32. 北村享之：麻酔管理と長期予後：周術期血糖コントロール 日本臨床麻酔学
会誌 33:17-24,2013.

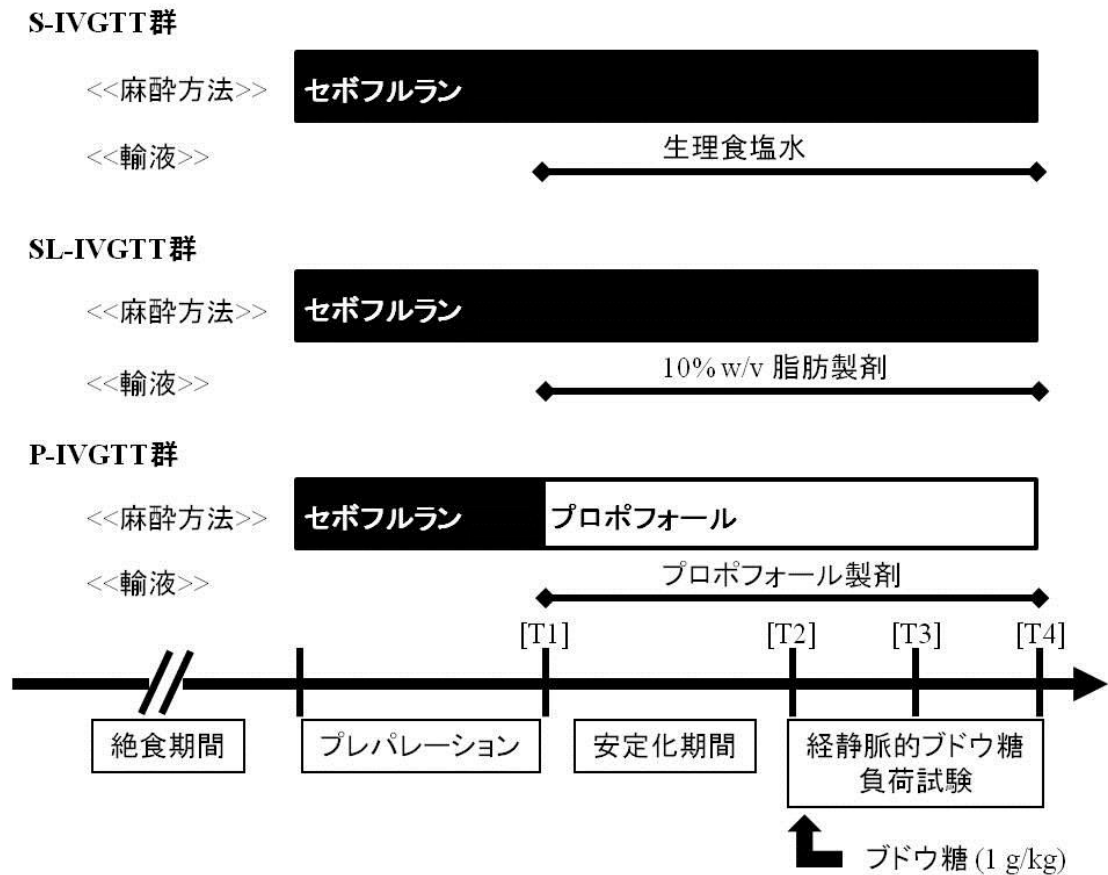


図 1：経静脈的ブドウ糖負荷試験（IVGTT）プロトコル

計 21 匹のラットに対し、セボフルラン麻酔下でプレパレーションを施行した。ラットを S-IVGTT 群、SL-IVGTT 群および P-IVGTT 群の 3 群に分けた。S-IVGTT 群と SL-IVGTT 群にはセボフルラン麻酔を継続し、S-IVGTT 群には生理食塩水を輸液し、SL-IVGTT 群には 10% w/v の脂肪製剤を輸液した。P-IVGTT 群ではセボフルラン麻酔を中止し、プロポフォール製剤を投与した。30 分間の安定化期間の後に IVGTT を施行した。プレパレーション終了直後 (T1)、ブド

ウ糖投与直前 (T2)、ブドウ糖投与から 15 分後 (T3)、ブドウ糖投与から 30 分後 (T4) の各時点で循環動態を記録し、動脈血を採取した。

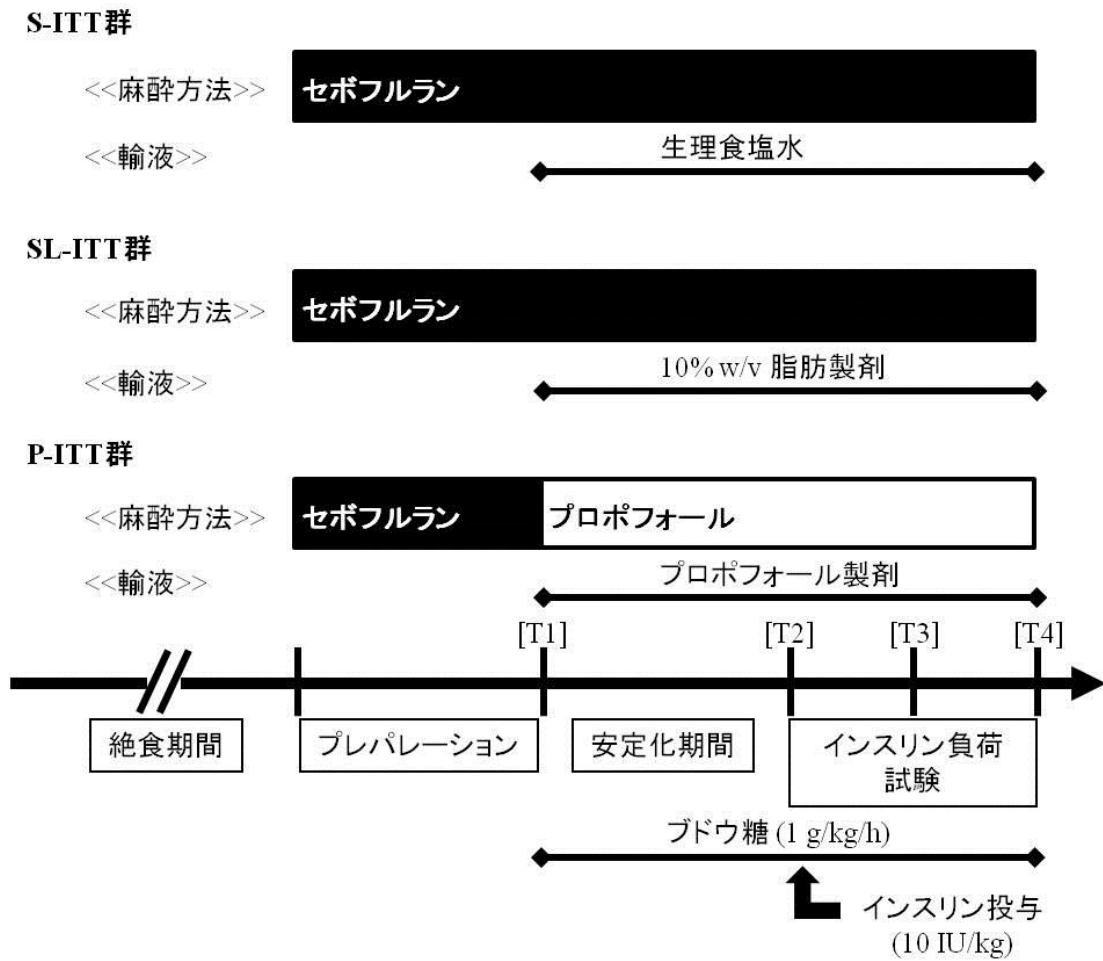


図 2：インスリン負荷試験 (ITT) プロトコル

計 21 匹のラットに対し、セボフルラン麻酔下でプレパレーションを施行した。プレパレーション終了直後にブドウ糖の持続静脈投与を開始した。ラットを S-ITT 群、SL-ITT 群および P-ITT 群の 3 群に分けた。S-ITT 群と SL-ITT 群にはセボフルラン麻酔を継続し、S-ITT 群には生理食塩水を輸液したが SL-ITT 群には 10% w/v の脂肪製剤を輸液した。P-ITT 群ではセボフルラン麻酔を中止し、プロポフォール製剤を投与した。30 分間の安定化期間の後に ITT を施行した。

プレパレーション終了直後 (T1)、インスリン投与直前 (T2)、インスリン投与から 15 分後 (T3)、インスリン糖投与から 30 分後 (T4) の各時点で循環動態を記録し、動脈血を採取した。

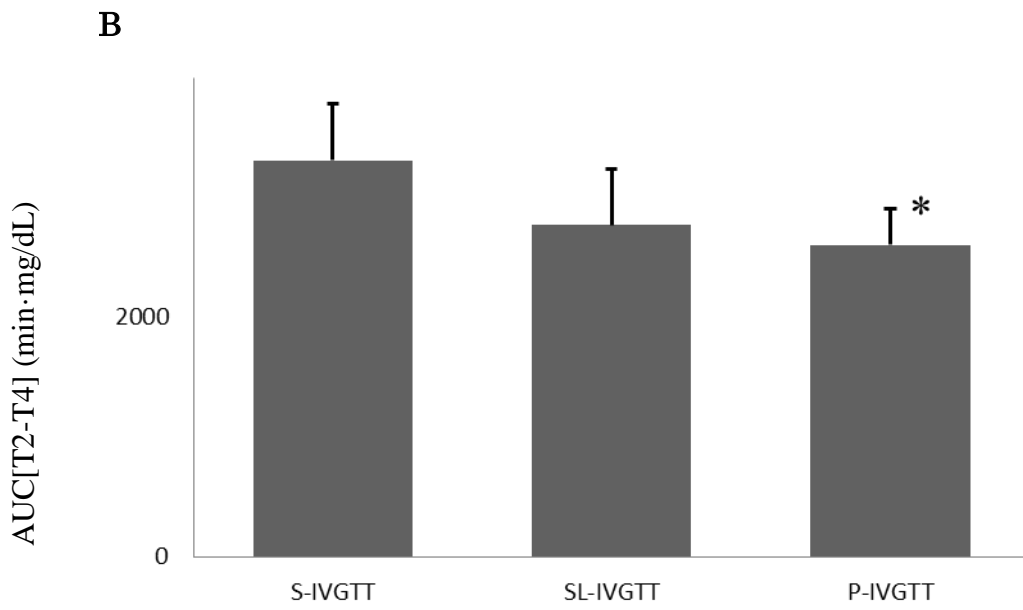
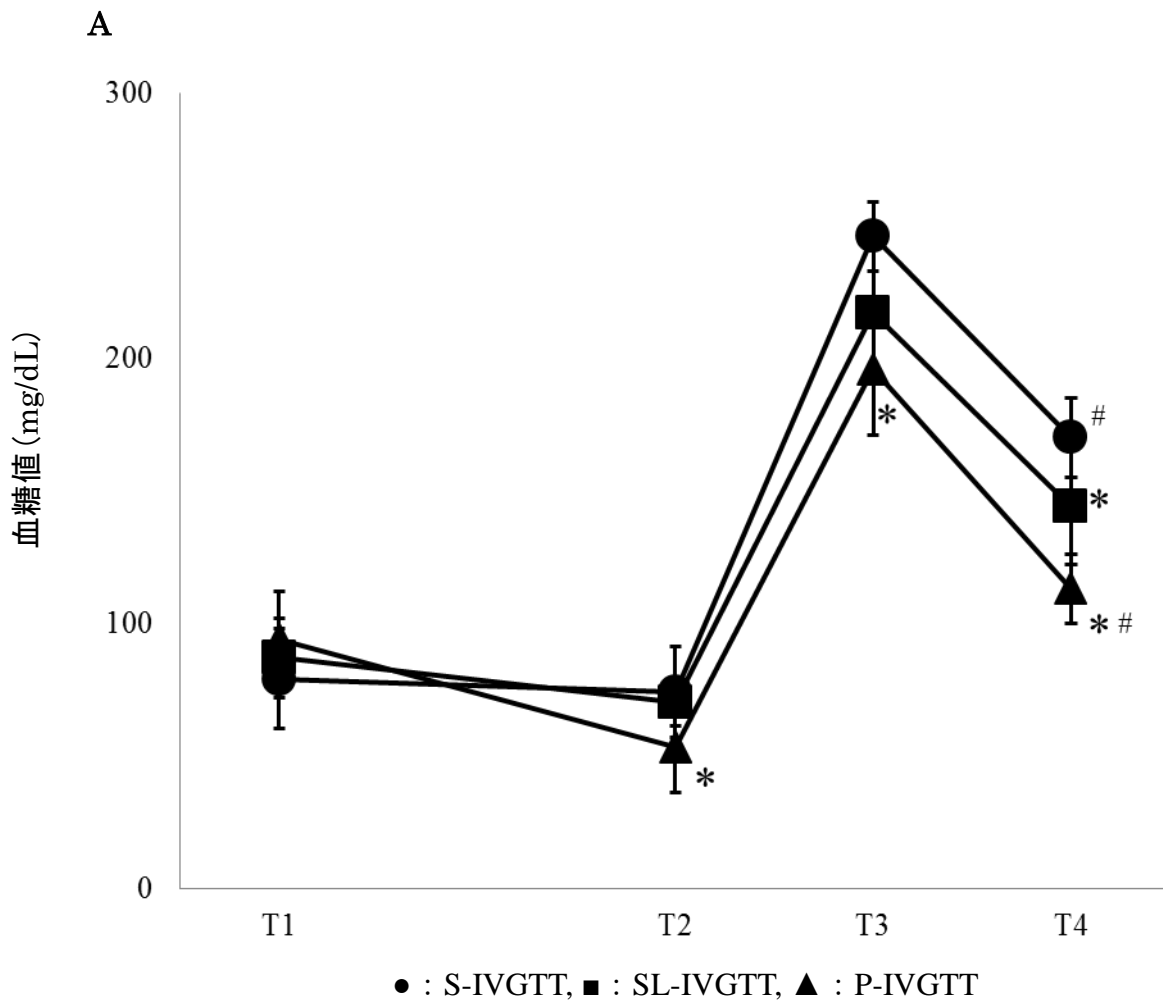


図 3 : 経静脈的ブドウ糖負荷試験による糖利用評価

経静脈的ブドウ糖負荷試験中の血糖値経時変化 (図 3A) とブドウ糖投与後の血糖値変動量 (図 3B)。データは平均値±標準偏差で示す。AUC[T2-T4] : ブドウ糖投与後の血糖値変動量。T1 : プレパレーション直後。T2 : ブドウ糖投与直前。T3 : ブドウ糖投与から 15 分後。T4 : ブドウ糖投与から 30 分後。実験期間中の血糖値変動に 3 群間で有意差を認めた (adjusted $p < 0.05$ 、2-way repeated-measures ANOVA with Greenhouse-Geisser correction)。* : 各時点において S-IVGTT 群と比較して有意差あり (adjusted $p < 0.05$ 、1-way ANOVA with Bonferroni-Dunn test)。# : 各時点において SL-IVGTT 群と比較して有意差あり (adjusted $p < 0.05$ 、1-way ANOVA with Bonferroni-Dunn test)。

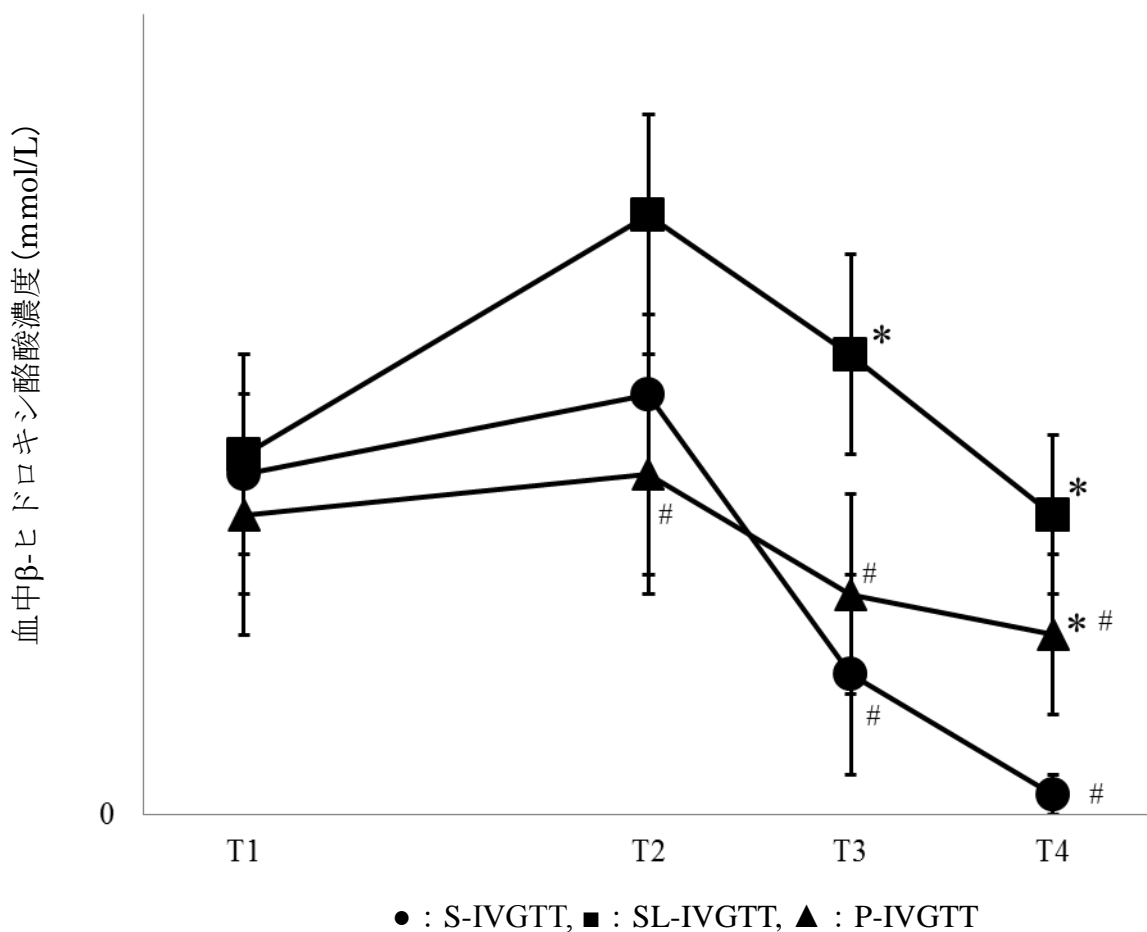
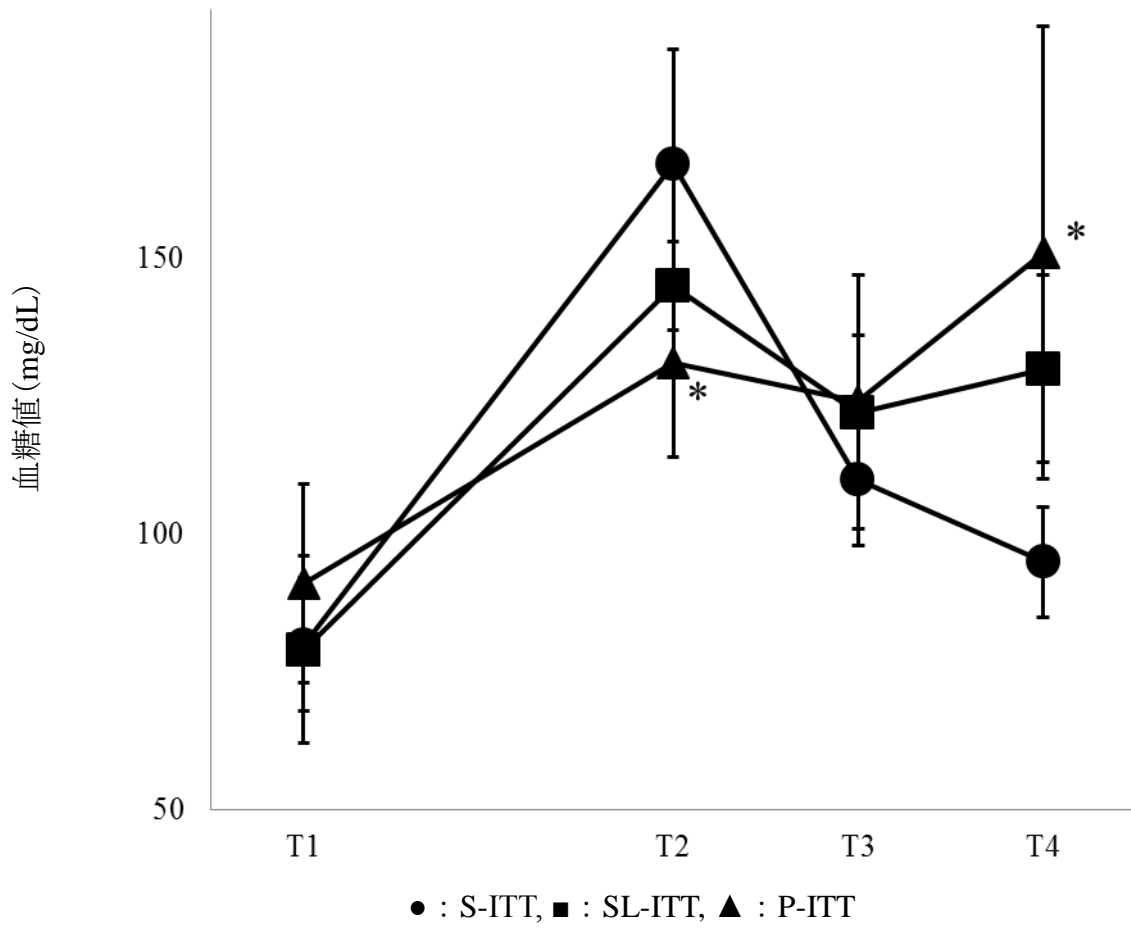


図 4 : 経静脈的ブドウ糖負荷試験中の血中β-ヒドロキシ酪酸濃度変動

データは平均値±標準偏差で示す。T1 : プレパレーション直後。T2 : ブドウ糖投与直前。T3 : ブドウ糖投与から 15 分後。T4 : ブドウ糖投与から 30 分後。実験期間中の血中β-ヒドロキシ酪酸濃度変動に 3 群間で有意差を認めた (adjusted $p < 0.05$ 、2-way repeated-measures ANOVA with Greenhouse-Geisser correction)。* : 各時点において S-IVGTT 群と比較して有意差あり (adjusted $p < 0.05$ 、1-way ANOVA with Bonferroni-Dunn test)。# : 各時点において SL-IVGTT 群と比較して有意差あり (adjusted $p < 0.05$ 、1-way ANOVA with Bonferroni-Dunn test)。

A



B

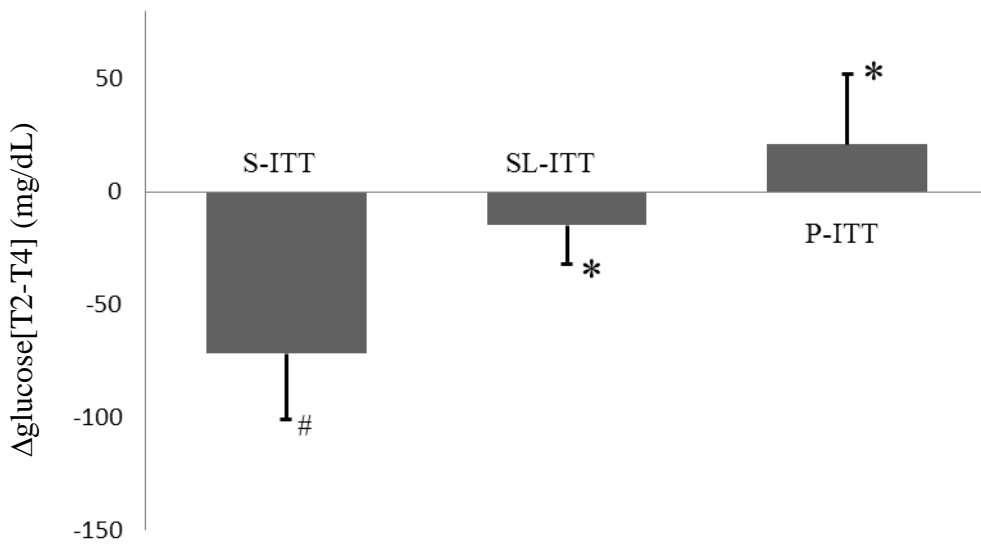


図 5 : インスリン負荷試験によるインスリン感受性評価

インスリン負荷試験中の血糖値経時変化 (図 5A) とインスリン投与後の血糖値変動量 (図 5B)。データは平均値±標準偏差で示す。Δglucose[T2-T4] : インスリン投与後の血糖値変化量。T1 : プレパレーション直後。T2 : インスリン投与直前。T3 : インスリン投与から 15 分後。T4 : インスリン投与から 30 分後。実験期間中の血糖値変動に 3 群間で有意差を認めた (adjusted $p < 0.05$ 、2-way repeated-measures ANOVA with Greenhouse-Geisser correction)。* : 各時点において S-ITT 群と比較して有意差あり (adjusted $p < 0.05$ 、1-way ANOVA with Bonferroni-Dunn test)。# : 各時点において SL-ITT 群と比較して有意差あり (adjusted $p < 0.05$ 、1-way ANOVA with Bonferroni-Dunn test)。

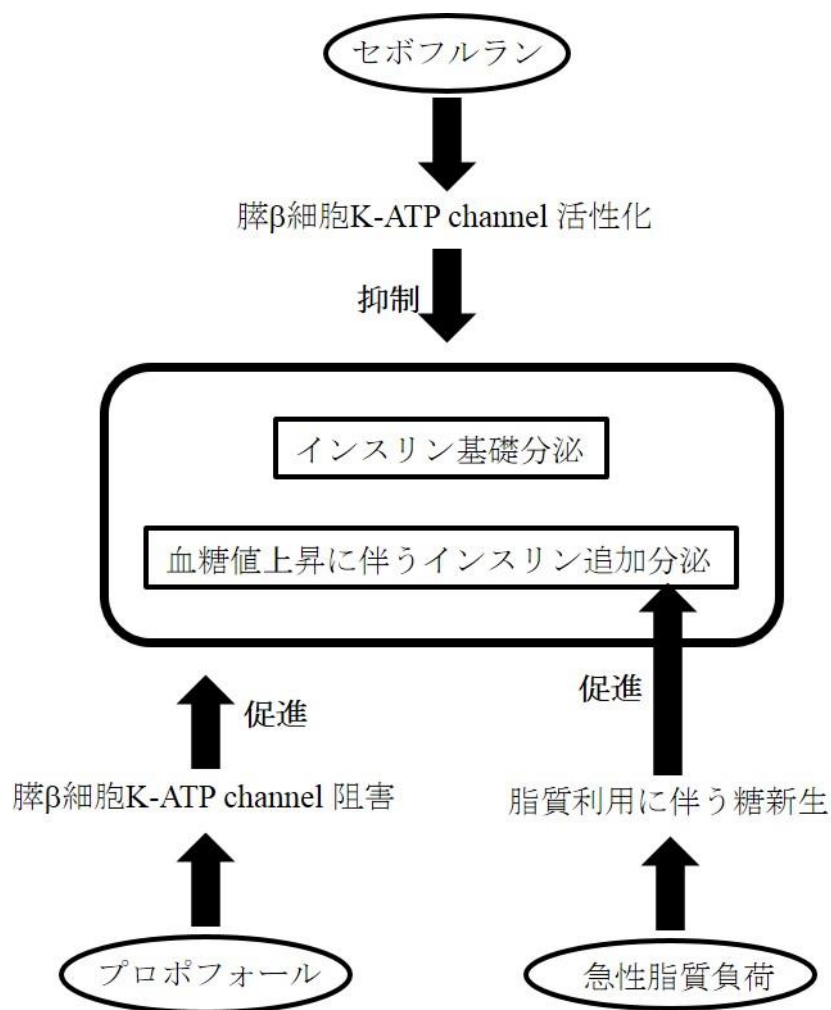


図 6：セボフルラン麻酔下とプロポフォール麻酔下でのインスリン分泌

セボフルラン麻酔下では、セボフルランの膵β細胞 K-ATP channel に対する活性化作用によりインスリン分泌が抑制される。プロポフォール麻酔下では、脂質利用に伴う糖新生がインスリン追加分泌を起こすだけでなく、プロポフォールそのものがインスリン分泌促進作用をもつと考えられる。

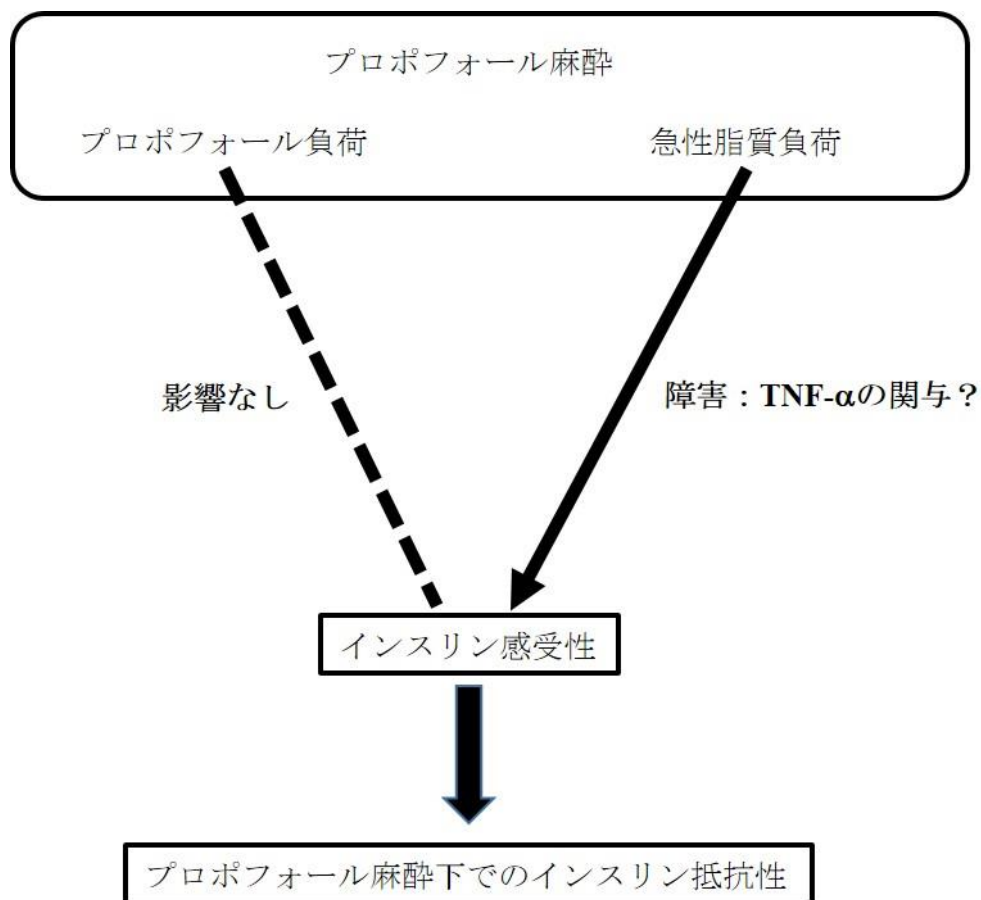


図 7：プロポフォール麻酔下で認められるインスリン抵抗性の機序

プロポフォール麻酔を施行することにより、生体にはプロポフォールと脂質が負荷される。プロポフォール麻酔下でのインスリン抵抗性は急性脂質負荷に起因すると考えられ、TNF- α などの悪玉アディポサイトカインの関与が疑われる。また、インスリン感受性に対してプロポフォールそのものは有意な作用を持たないと考えられる。

表 1：経静脈的ブドウ糖負荷試験中の平均動脈圧および心拍数の変動

		T1	T2	T3	T4
平均動脈圧 (mmHg)					
群	S-IVGTT	90 ± 19	81 ± 13	85 ± 7	67 ± 17
	SL-IVGTT	89 ± 6	90 ± 6	90 ± 9	74 ± 9
	P-IVGTT	85 ± 11	111 ± 25*	93 ± 26	66 ± 33
心拍数 (beats/min)					
群	S-IVGTT	367 ± 21	399 ± 24	386 ± 28	372 ± 33
	SL-IVGTT	380 ± 37	410 ± 38	390 ± 35	388 ± 32
	P-IVGTT	375 ± 41	408 ± 53	372 ± 33	352 ± 29

データは平均値±標準偏差で示す。T1：プレパレーション直後。T2：ブドウ糖投与直前。T3：ブドウ糖投与から 15 分後。T4：ブドウ糖投与から 30 分後。実験期間中の平均動脈圧変動に 3 群間で有意差を認めた (p < 0.05、2-way repeated-measures ANOVA) が、心拍数変動には 3 群間で有意差を認めなかった。

*：各時点において S-IVGTT 群と比較して有意差あり (adjusted p < 0.05、1-way ANOVA with Bonferroni-Dunn test)。

表 2：経静脈的ブドウ糖負荷試験中の血漿インスリン濃度変動

群	血漿インスリン濃度 (μIU/mL)			
	T1	T2	T3	T4
S-IVGTT	13 [12, 16]	12 [12, 17] [§]	122 [102, 251] [§]	44 [30, 75] [§]
SL-IVGTT	18 [14, 19]	122 [118, 131] [†]	538 [503, 650] [†]	300 [168, 420] [†]
P-IVGTT	20 [18, 35]	259 [249, 378] ^{†§}	3683 [2372, 4853] ^{†§}	2531 [702, 3447] ^{†§}

データは中央値 [25 および 75 パーセンタイル]で示す。T1：プレパレーション直後。T2：ブドウ糖投与直前。T3：ブドウ糖投与から 15 分後。T4：ブドウ糖投与から 30 分後。T2、T3 および T4 において血漿インスリン濃度に 3 群間で有意差を認めた ($p < 0.05$ 、Kruskal-Wallis test)。[†]：各時点において S-IVGTT 群と比較して有意差あり (adjusted $p < 0.05$ 、Steel-Dwass test)。[§]：各時点において SL-IVGTT 群と比較して有意差あり (adjusted $p < 0.05$ 、Steel-Dwass test)。

表 3 : 経静脈的ブドウ糖負荷試験中の Quantitative insulin sensitivity check index

群	Quantitative insulin check index	
	T1	T2
S-IVGTT	0.338 [0.309, 0.346]	0.345 [0.310, 0.350]
SL-IVGTT	0.315 [0.304, 0.329]	0.253 [0.251, 0.257] [†]
P-IVGTT	0.304 [0.283, 0.319]	0.241 [0.228, 0.253] [†]

データは中央値 [25 および 75 パーセンタイル]で示す。T1 : プレパレーション直後。T2 : ブドウ糖投与直前。T2 において quantitative insulin check index に 3 群間で有意差を認めた ($p < 0.05$ 、Kruskal-Wallis test)。[†] : 各時点において S-IVGTT 群と比較して有意差あり (adjusted $p < 0.05$ 、Steel-Dwass test)。

表 4：インスリン負荷試験中の平均動脈圧および心拍数の変動

		T1	T2	T3	T4
平均動脈圧 (mmHg)					
群	S-ITT	90 ± 13	95 ± 19	81 ± 17	69 ± 9
	SL-ITT	92 ± 25	99 ± 9	78 ± 19	71 ± 14
	P-ITT	82 ± 12	125 ± 14* [#]	96 ± 29	71 ± 33
心拍数 (beats/min)					
群	S-ITT	371 ± 23	408 ± 34	401 ± 26	382 ± 25
	SL-ITT	369 ± 21	379 ± 34	371 ± 42	375 ± 31
	P-ITT	346 ± 46	393 ± 41	377 ± 40	350 ± 46

データは平均値±標準偏差で示す。T1：プレパレーション直後。T2：インスリン投与直前。T3：インスリン投与から 15 分後。T4：インスリン投与から 30 分後。実験期間中の平均動脈圧変動に 3 群間で有意差を認めた (p < 0.05、2-way repeated-measures ANOVA) が、心拍数変動には 3 群間で有意差を認めなかった。

*：各時点において S-ITT 群と比較して有意差あり (adjusted p < 0.05、1-way ANOVA with Bonferroni-Dunn test)。#：各時点において SL-ITT 群と比較して有意差あり (adjusted p < 0.05、1-way ANOVA with Bonferroni-Dunn test)。

表 5 : インスリン負荷試験中の血漿 tumor necrosis factor- α 濃度変動

群	血漿 tumor necrosis factor- α 濃度 (pg/mL)			
	T1	T2	T3	T4
S-ITT	0 [0, 0]	0 [0, 0] [§]	0 [0, 0] [§]	0 [0, 0]
SL-ITT	0 [0, 0]	1019 [747, 1386] [†]	604 [0, 1322] [†]	0 [0, 1207]
P-ITT	0 [0, 0]	1099 [819, 1954] [†]	1166 [667, 1707] [†]	646 [290, 730] [†]

データは中央値 [25 および 75 パーセンタイル]で示す。T1 : プレパレーション直後。T2 : インスリン投与直前。T3 : インスリン投与から 15 分後。T4 : インスリン投与から 30 分後。T2、T3 および T4 において血漿 tumor necrosis factor- α 濃度に 3 群間で有意差を認めた ($p < 0.05$ 、Kruskal-Wallis test)。[†] : 各時点において S-ITT 群と比較して有意差あり (adjusted $p < 0.05$ 、Steel-Dwass test)。[§] : 各時点において SL-ITT 群と比較して有意差あり (adjusted $p < 0.05$ 、Steel-Dwass test)。