

論文の内容の要旨

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

【はじめに】周術期高血糖は予後増悪因子である。侵襲に対するストレス応答による糖利用障害と糖産生亢進の結果、血糖値が上昇する。全身麻酔薬も糖代謝を修飾する。揮発性麻酔薬は膵β細胞アデノシン三リン酸感受性カリウムチャネル (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 (glucose-induced insulin secretion) を障害する。プロポフォール (静脈麻酔薬) の糖代謝に対する作用は未解明であるが、セボフルラン (揮発性麻酔薬) とプロポフォールでは糖利用に及ぼす影響が大きく異なると報告されている。糖利用はインスリンの分泌量と感受性が規定する。基礎研究結果から、セボフルランとプロポフォールでは膵β細胞 K-ATP channel に対する作用が異なり、セボフルランは glucose-induced insulin secretion を障害するがインスリンの基礎分泌と感受性は障害しない一方で、プロポフォール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ことが示唆されている。脂肪組織が分泌するアディポサイトカインはインスリン感受性を制御する。ラットを用いた基礎研究は、プロポフォール麻酔下でのインスリン抵抗性が tumor necrosis factor- α (TNF- α) の血漿濃度上昇を伴うと報告している。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インスリン抵抗性を惹起しうる急性脂質負荷が不可避である。急性脂質負荷と全身麻酔中の代謝についての関連は明らかになっていない。本研究は、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。

【方法】9~10週齢の雄性 Wistar ラットを用いた。実験開始 12 時間前より絶食とした。すべてのラット (42 匹) に対し、セボフルラン麻酔下にプレパレーション (気管切開・気管挿管・動静脈路確保) を施行し、終了時 (T1) に循環動態を記録し、動脈血を採取した。経静脈的ブドウ糖負荷試験 (IVGTT, 21 匹) とインスリン負荷試験 (ITT, 21 匹) を施行した。プレパレーション終了後、セボフルラン麻酔を継続し生理食塩水投与を行う群 (S-IVGTT 群, S-ITT 群)、セボフルラン麻酔を継続し脂肪製剤投与を行う群 (SL-IVGTT 群, SL-ITT 群)、プロポフォール麻酔に変更する群 (P-IVGTT 群, P-ITT 群) に分けた。

IVGTT では安定化期間後にブドウ糖 (1 g/kg) を静脈投与した。ブドウ糖投与直前 (T2)、投与 15 分後 (T3)、30 分後 (T4) に循環動態を記録し、動脈血を採取した。ITT ではプレパレー

ション後からブドウ糖を持続静脈投与 (1 g/kg/h) した。安定化期間後にインスリン (10 IU/kg) を静脈投与した。インスリン投与直前 (T2)、投与 15 分後 (T3)、30 分後 (T4) に循環動態を記録し、動脈血を採取した。

平均動脈圧、心拍数、血糖値、血中 β ヒドロキシ酪酸 (β -OHB) 濃度、血漿インスリン濃度、血漿 TNF- α 濃度を測定した。Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)、IVGTT での T2~T4 の血糖値反応曲線下面積 (AUC[T2-T4])、ITT での T2~T4 の血糖値変化量 (Δ glucose[T2-T4]) を計算した。

パラメトリックデータは平均値 \pm 標準偏差で示した。3 群間のパラメトリックデータの経時変化比較には 2-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA) を用いた。球面性の検定に Mauchly's test を用い、否定された場合は Greenhouse-Geisser correction を行った。各時点のパラメトリックデータの 3 群間比較には 1-way ANOVA を用い、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った。ノンパラメトリックデータは中央値 [25 および 75 パーセンタイル] で示した。各時点の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、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った。p < 0.05、adjusted p < 0.05 を有意とした。

【結果】 IVGTT で血糖値経時変化は 3 群間で有意に異なり、T2、T3、T4 で 3 群間に有意差を認めた。この 3 時点で S-IVGTT 群と比べて P-IVGTT 群は有意に低値であった。T4 で、S-IVGTT 群と比べて SL-IVGTT 群は有意に低値であり、SL-IVGTT 群と比べて P-IVGTT 群は有意に低値であった。AUC[T2-T4]に 3 群間で有意差を認め、S-IVGTT 群と比べて P-IVGTT 群は有意に低値であった。IVGTT で血中 β -OHB 濃度経時変化は 3 群間で有意に異なり、T2、T3、T4 で 3 群間に有意差を認めた。T2 で SL-IVGTT 群と比べて P-IVGTT 群は有意に低値であった。T3 で SL-IVGTT 群は S-IVGTT 群および P-IVGTT 群より有意に高値であった。T4 で、S-IVGTT 群と比べて SL-IVGTT 群と P-IVGTT 群は有意に高値であり、SL-IVGTT 群と比べて P-IVGTT 群は有意に低値であった。IVGTT で T2、T3、T4 で血漿インスリン濃度に 3 群間で有意差を認めた。この 3 時点で、S-IVGTT 群と比べて SL-IVGTT 群と P-IVGTT 群は有意に高値であり、SL-IVGTT 群と比べて P-IVGTT 群は有意に高値であった。IVGTT で、T1 の QUICKI に差はなかったが、T2 の QUICKI に 3 群間で有意差を認めた。S-IVGTT 群と比べて SL-IVGTT 群と P-IVGTT 群は有意に低値であったが、SL-IVGTT 群と P-IVGTT 群の間に差はなかった。

ITT で血糖値経時変化は 3 群間で有意に異なり、T2 と T4 で 3 群間の血糖値に有意差を認めた。S-ITT 群と比べて P-ITT 群の血糖値は、T2 で有意に低く、T4 で有意に高かった。 Δ glucose[T2-T4] に 3 群間で有意差を認め、S-ITT 群と比べて SL-ITT 群と P-ITT 群は有意に高値であった。ITT

で T2、T3、T4 で血漿 TNF- α 濃度に 3 群間で有意差を認めた。T2 で S-ITT 群と比べて SL-ITT 群と P-ITT 群は有意に高値であり、T3 で S-ITT 群と比べて SL-ITT 群と P-ITT 群は有意に高値であり、T4 で S-ITT 群と比べて P-ITT 群は有意に高値であった。

【考察】IVGTT での血糖値変動は、S-IVGTT 群と比べて SL-IVGTT 群と P-IVGTT 群での生体内で利用されたブドウ糖量が多いことを反映する。脂質異化による糖新生量と相関する血中 β -OHB 濃度が S-IVGTT 群と比べて SL-IVGTT 群と P-IVGTT 群で有意に高値であり、SL-IVGTT 群が P-IVGTT 群よりも有意に高値であったことから、投与された脂質がエネルギー基質として利用されたことと、投与された脂質の生体内利用量がプロポフォル麻酔下よりセボフルラン麻酔下で多いことが推定される。これらの結果は、セボフルラン麻酔とプロポフォル麻酔が糖利用に及ぼす影響の違いにおける脂質代謝の関与を示唆する。

インスリン分泌量は糖利用制御因子である。IVGTT での血漿インスリン濃度は、S-IVGTT 群と比べて SL-IVGTT 群と P-IVGTT 群で有意に高く、P-IVGTT 群の血漿インスリン濃度は SL-IVGTT 群よりも有意に高かった。これらの結果は、急性脂質負荷が脂質異化を介する糖新生を刺激してインスリン分泌を促進することと、プロポフォ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ルそのものによるインスリン分泌促進が生じることを示唆する。

インスリン感受性も糖利用の制御因子である。IVGTT での T2 における QUICKI の有意差は、SL-IVGTT 群と P-IVGTT 群のインスリン抵抗性を反映する。ITT での血糖値減少量が、S-ITT 群と比べて SL-ITT 群と P-ITT 群で有意に低値であったことは SL-ITT 群と P-ITT 群のインスリン抵抗性を反映する。SL-IVGTT 群と P-IVGTT 群の間および SL-ITT 群と P-ITT 群の間でインスリン感受性に差がなかったことから、プロポフォル麻酔下でのインスリン抵抗性は急性脂質負荷に起因し、プロポフォル自体によるものではないと考えられる。

TNF- α はアディポサイトカインの一種である。ITT で、S-ITT 群と比べて SL-ITT 群と P-ITT 群は有意に高い血漿 TNF- α 濃度を示したことから、SL-ITT 群と P-ITT 群では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生じた可能性が考えられる。

高血糖を惹起しにくいことはプロポフォル麻酔の利点であるが、惹起されるインスリン抵抗性はプロポフォル麻酔の欠点として挙げられる。ラットでの研究結果をそのまま臨床に応用することはできないが、本研究結果はプロポフォル麻酔がインスリンの分泌と感受性に及ぼす影響を検討する臨床研究の必要性を示唆する。

【結語】セボフルラン麻酔と比較して、プロポフォル麻酔はインスリン分泌を促進するがインスリン抵抗性を惹起する。プロポフォル麻酔下での高インスリン血症の主因はプロポフォル

自体と考えられ、インスリン抵抗性の主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。