

審査の結果の要旨

氏名 李 想

本研究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の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ため、絶食ラットを用いてプロポフォール麻酔とセボフルラン麻酔による糖利用修飾機序を比較検討し、下記の結果を得ている。

1. 経静脈的ブドウ糖負荷試験 (IVGTT) 施行中、対象としての脂質負荷を受けていないセボフルラン麻酔群 (S-IVGTT群)、脂質負荷を受けるセボフルラン麻酔群 (SL-IVGTT群) 及びプロポフォール麻酔群 (P-IVGTT群) 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経静脈的ブドウ糖負荷後の血糖値変動量(AUC[T2-T4])の違いから、S-IVGTT群と比較して、SL-IVGTT群及び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。
2. IVGTT施行中、脂質異化作用を介した糖新生量と相関する血中 β ヒドロキシ酪酸 (β -OHB) の濃度は、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、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という臨床研究結果と一致するため、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ている。
3. 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ことが推定される。すなわち、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。
4. 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、SL-IVGTT群と比較してP-IVGTT群のIVGTT施行中の血漿インスリン濃度は有意に高かった。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。
5. 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。これは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。
6. 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のは、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一方、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ため、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。

7. インスリン負荷試験（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。
8. 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。
9. 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。

以上、本論文は、先行研究で示されていた日本で用いられる代表的な麻酔薬であるセボフルランとプロポフォールを用いた麻酔管理の際生じる糖代謝の違いに対して新たな知見をもたらした。すなわち、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し、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こと、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ことである。これらの知見は今後の周術期管理を理解するうえで有用であり、学位の授与に値するものと考えられる。