

北村享之より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2657 号

学位申請者 : きたむら たか ゆき
北村 享 之

主論文 : The involvement of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the different effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism in fed rats

(セボフルランとプロポフォールが給餌ラットの糖代謝に及ぼす影響の差におけるアデノシン三リン酸感受性カリウムチャネルの関与)

著者 : Takayuki Kitamura, Kanako Sato, Gaku Kawamura, Yoshitsugu Yamada

公表誌 : Anesthesia and Analgesia 114 (1) : 110-116, 2012

論文内容の要旨 :

【背景】

術中高血糖は術予後増悪独立因子であることから、周術期血糖管理は重要である。侵襲は糖利用を障害し糖産生を亢進する。麻酔薬も糖代謝を修飾する。セボフルラン（揮発性麻酔薬）とプロポフォール（静脈麻酔薬）がラットの好氣的糖代謝に与える影響に差があり、糖利用はセボフルランで障害されるがプロポフォールでは障害されない。手術中は好氣的代謝が必ずしも保証されず、大量出血などによる酸素需給バランス破綻は嫌氣的代謝を惹起する。アデノシン三リン酸感受性カリウムチャネル（KATP チャネル）は揮発性麻酔薬により開口するがプロポフォールにより閉鎖する。膵β細胞 KATP チャネルはインスリン分泌に関わる。本研究では、循環血液量が正常および不足時の糖代謝にセボフルランとプロポフォールが及ぼす影響を、膵β細胞 KATP チャネルのインスリン分泌制御に焦点をあてて検討した。

【方法】

雄性 SD ラット (9-10 週齢) を用いた。セボフルラン麻酔下で気管切開、人工呼吸、動静脈路確保を行った (T-1)。

S群はセボフルラン麻酔を継続し、P群はプロポフォール麻酔に変更した。各群を前処置により細分類した：前処置なし（S[-]、P[-]群）、グリベンクラミド前処置（S[g]、P[g]群）、ニコランジル前処置（S[n]、P[n]群）。30分間の安定化期間後（循環血液量正常時：T-2）に、15ml/kgの脱血を施行した（循環血液量不足時：T-3）。各時点で循環動態、血糖値、乳酸値、血漿インスリン濃度を測定した。データは平均値±標準誤差で示した。体重とT-1でのデータの6群間比較には一元配置分散分析を用いた。連続データの群内比較および群間比較には、各々、一元配置および二元配置反復測定分散分析を用いた。2群間（S[-]、P[-]群）または3群間（S[-]、S[g]、S[n]群とP[-]、P[g]、P[n]群）の各時点のデータ比較には、各々、ウェルチテストとシェフェFテストを用いた。P<0.05またはadjusted P<0.05を有意とした。

【結果】

循環動態変動には、S[-]、P[-]群間、S[-]、S[g]、S[n]群間とP[-]、P[g]、P[n]群間で有意差を認めなかった。T-1の乳酸値に6群で有意差は無かった。S[-]、P[-]群間で乳酸値変動に有意差を認め、T-3でS[-]群よりP[-]群が高値を示した。S[-]、S[g]、S[n]群間とP[-]、P[g]、P[n]群間では乳酸値変動に有意差を認めなかった。T-1の血糖値に6群で有意差は無かった。S[-]、P[-]群間で血糖値変動に有意差を認め、T-2とT-3でS[-]群よりP[-]群が低値を示した。S[-]、S[g]、S[n]群間で血糖値変動に有意差を認め、T-2とT-3でS[-]群よりS[g]群が低値を示した。P[-]、P[g]、P[n]群間で血糖値変動に有意差を認め、T-2とT-3でP[-]群とよりP[g]群が低値を示した。T-1のインスリン値に6群で有意差は無かった。S[-]、P[-]群間でインスリン値変動に有意差を認め、T-2とT-3でS[-]群よりP[-]群が高値を示した。S[-]、S[g]、S[n]群間でインスリン値変動に有意差を認め、T-2とT-3でS[-]群よりS[g]群が高値を示した。P[-]、P[g]、P[n]群間で血糖値変動に有意差を認め、T-2とT-3でP[-]群よりP[g]群が高値を示した。

【考察】

好氣的代謝時と嫌氣的代謝時ともに、セボフルラン麻酔下よりプロポフォール麻酔下で血糖値が有意に低く、インスリン分泌量が有意に高かった。グリベンクラミド（KATPチャネル阻害薬）がセボフルラン麻酔下インスリン分泌を有意に増加させたことから、セボフルランは膵β細胞KATPチャネルSUR1サブユニットに作用しインスリン分泌を抑制していると考えられる。グリベンクラミドはプロポフォール麻酔下インスリン分泌も有意に増加させた。S[g]群と比較すると、インスリン濃度がP[g]群で非常に高く、P[-]群では同等から高値であったことと、in vitro実験でプロポフォールはKATPチャネルSUR1サブユニットではなくKir6.2サブユニットに作用してチャネルを阻害すると報告されていることから、プロポフォールは、①：膵β細胞KATPチャネルを阻害してインスリン分泌を増加させるが、本研究で用いたプロポフォールの用量では完全阻害を起こすことはできない、②：膵β細胞KATPチャネルが制御するインスリン分泌に有意な影響を与えない、という二つの可能性が挙げられる。

【結語】

セボフルランとプロポフォールが糖代謝に及ぼす影響の差を説明する機序として、膵β細胞KATPチャネルによるインスリン分泌制御機構が関与している可能性が示唆された。

1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2657 号	氏 名	北 村 享 之
論文審査担当者	主 査	高 松 研
	副 査	加 藤 良 二
	副 査	落 合 亮 一
	副 査	小 竹 良 文
	副 査	杉 山 篤
<p>論文審査の結果の要旨 :</p> <p>術中高血糖は手術予後を増悪させる独立因子である。高齢化に伴い耐糖能障害を示す手術対象者の増加もあり、周術期血糖管理は極めて重要な課題である。手術侵襲が高血糖をもたらすのに加え、セボフルラン(S)などの揮発性麻酔薬は糖利用を抑制することで術中高血糖を助長することが知られているが、プロポフォール(P)などの静脈麻酔薬については十分な知見が得られていない。申請者らは、これまでの研究からPには血糖上昇作用が無く、好氣的条件では糖利用を抑制しないことを見出している。本研究は、好氣的および嫌氣的条件下でSとPが糖代謝に及ぼす影響について、K依存性ATP(KATP)チャンネルを介したインスリン(Ins)分泌制御に焦点をあて、ラットを用いてin vivoでの作用を検討したものである。</p> <p>ラットをS麻酔下で気管切開し、人工呼吸器に接続、動静脈路を確保した。実験開始から30分後、S群はS麻酔を継続し、P群はP麻酔に変更して3群(前処置なし、グリベンクラミド(g)前処置、ニコランジル(n)前処置)に分け、30分間の安定化させた。その後、5分間かけて15ml/kg脱血させ循環障害を誘導した。各時点で循環動態(血圧、脈拍数)、血糖値、乳酸値、血漿Ins濃度を測定した。循環動態は、S群とP群の群間および郡内で有意差を認めなかったことから、心血管系のKATPチャンネルに対してはSとP、gとnともに本実験条件下では作用を持たないことが示された。一方、乳酸値は、脱血後にP群で高値を示した。末梢循環が障害されることで乳酸代謝が亢進し、肝循環の障害による乳酸処理低下が加わり乳酸値が上昇する。Pは交感神経系活動の抑制作用を持つことから、結果には反映されない末梢循環障害が強く出ている可能性が示唆された。血糖値について、Sは高血糖をもたらし、gはSの高血糖状態を是正した。Pは血糖を低下させ、gはPと相加的に血糖を低下させた。SはIns分泌を抑制し、gはSのIns分泌抑制を回復させた。PはIns分泌を促進させ、gはPと相加的にIns分泌を促進させた。nは血糖値、Ins分泌に対して有意な作用を示さなかった。以上の結果にin vitroのKATPチャンネルへの薬物作用の知見を考え合わせ、in vivoにおいて、Sは膵β細胞KATPチャンネルSUR1に作用しIns分泌を抑制し高血糖をきたし、gはこれを抑制する。Pは膵β細胞KATPチャンネルKir6.2に作用しIns分泌を促進し、gはSUR1に作用して相加的にIns分泌を促進して、血糖値を調節することが示された。</p> <p>以上を踏まえ、Ins分泌抑制は基礎分泌かグルコース誘導分泌であるか、薬剤の用量の適切性、心筋への障害作用などについて質疑が行われ、適切な回答がなされた。また、絶食条件下での実験、および耐糖能についてはすでに実験が進行中であることが説明された。</p> <p>以上から、本論文は、in vivoにおいてセボフルランとプロポフォールが糖代謝に及ぼす作用の違いが、膵β細胞KATPチャンネルの制御を介していることを明らかにした価値ある論文で、学位に十分値すると判定した。</p>		

