
全身麻酔薬の脳内生理活性ペプチドに及ぼす影響

(課題番号 13671576)

平成13年度～平成14年度科学研究補助金
(基盤研究(C)(2))研究成果報告書

平成15年5月

研究代表者 瀬川 一
(京都大学医学研究科講師)

京都大学図書



9810059716

附属図書館

科研

002

368

はしがき

平成13年度ならびに14年度に交付された科学研究費補助金により、「全身麻酔薬の脳内生理活性ペプチドに及ぼす影響」を研究課題とした研究を実施いたしましたので、ここにその成果を報告いたします。

平成15年5月

研究代表者 瀬川 一

研究組織

研究代表者：瀬川 一 (京都大学医学研究科講師)

研究経費

平成13年度 1,600 千円

平成14年度 1,400 千円

計 3,000 千円

研究発表

(1) 学会誌等

1. Ishii H, Arai T, Segawa H, Morikawa S, Inubushi T, Fukuda K: Effects of propofol on lactate accumulation and oedema formation in focal cerebral ischaemia in hyperglycaemic rats. Br J Anaesth 2002; 88: 412-7

2. 瀬川 一、森健次郎：麻酔の適正深度は存在するか？
日本臨床麻酔学会誌 Vol. 21 No. 2, 79-82 2001

3. 瀬川 一、森健次郎、福田和彦：全身麻酔薬に何を求めるか
日本医療ガス学会誌 Vol. 3 No.1, 78-80 2001

(2) 口頭発表

瀬川 一、森健次郎、福田和彦：ミダゾラムが下垂体ホルモンストレス反応に及ぼす影響

日本麻酔学会第49回大会 2002年4月18~20日 福岡

(3) 出版物

瀬川 一：麻酔による神経内分泌の変化

麻酔学スタンダード I 臨床総論 小川節郎等編集 2003年 克誠堂出版

研究成果

[研究目的]

手術を円滑に行えるようにすることが麻酔の目的の一つであるが、それがほぼ達成されつつある現在、麻酔学が目指すべき次の課題は麻酔の質の向上である。手術とは生体に加えられる過大なストレスであり、このストレスに対する反応をコントロールする事が、今日の麻酔学における重要な課題のひとつと考えられる。

生体に加えられた侵害情報は脳に伝達され、交感神経系、内分泌系のストレス反応を惹起する。視床下部の室傍核、視索上核のCRH及びバゾプレッシンが下垂体副腎系を賦活することはよく知られているが、この部位のバゾプレッシンとオキシトシンを含むニューロンが下垂体門脈、橋、延髄、脊髄に投射し、これが交感神経系の調節にも関与していると考えられている。一方、視床下部にはオピオイドニューロンが多数存在し、室傍核や視索上核にはオピオイド受容体が豊富に存在することが知られている。グルココルチコイドレセプターを介するコルチゾールによるCRHニューロンへのネガティブフィードバックと同様に、オピオイド系も視床下部の機能調節に関与していることが予想される。以上のことから、視床下部のペプチドニューロンがストレス反応とその修飾に重要な働きを持つことが想定されるが、これら生理活性ペプチドの産生と放出に対する麻酔薬の影響はほとんど知られていない。

本研究は、ストレス反応に対する麻酔薬の反応を比較検討し、それぞれの麻酔薬のストレス反応に対する作用と脳内生理活性ペプチドに与える影響を比較検討し、その役割を解析するものである。

[結果と考察]

臨床研究：我々は揮発性吸入麻酔薬が交感神経及び内分泌ストレス反応を用量依存的に抑制しないことをすでに報告している。そこで今回は手術を受ける患者を対象にイソフルレン、セボフルレン、亜酸化窒素を用いて全身麻酔を行い、手術侵襲に対する下垂体ホルモンの反応を比較検討した。その結果、イソフルレン、セボフルレンには用量依存的に反応を抑制しないこと、亜酸化窒素はこれらの反応を強く抑制することを確認した。一方近年麻酔薬の作用部位の候補としてGABAAレセプターが注目されているが、実際、

ベンゾジアゼピンは揮発性吸入麻酔薬の作用を増強する。そこで揮発性吸入麻酔薬とベンゾジアゼピンの併用が内分泌ストレス反応に及ぼす影響を検討した結果、ベンゾジアゼピンであるミダゾラムはセボフルランと併用しても ACTH 及びバソプレッシンの反応には影響しないことが明らかとなった。以上のことからストレス反応は GABAA の作用を増強しても抑制されないことが明らかとなった。亜酸化窒素のストレス反応の抑制効果が脳内オピオイド系の賦活によるものであるとの仮説を立てた。

動物実験：臨床研究ではストレス反応に対する抑制効果が麻酔薬によって異なることが明らかとなったが、この抑制効果の違いが脳内オピオイド系に対する作用の違いによるものとの仮説を検証するために、ウサギの第3脳室から脳脊髄液を持続的に採取する系を作成し、イソフルレン、ハロセン、亜酸化窒素を投与し、脳脊髄液内のメチオニンエンケファリン (Met-Enk)、ロイシンエンケファリン (Leu-Enk) を HPLC を用いて測定した。しかしこれらの麻酔薬はウサギの脳脊髄液中の Met-Enk、Leu-Enk の濃度を変化させないことが分かった。さらに検討を進めるためラットを用いて、挿管全身麻酔下に開腹刺激を加え、同時に採血を行える開腹刺激モデルを作成した。このモデルではイソフルラン麻酔下で開腹刺激によって、人の臨床例と同様に血中 ACTH 及びカテコラミン濃度が著明に増大することを確認した。さらにイソフルラン 1.4% (約 1MAC) 単独とイソフルラン 0.7% と亜酸化窒素 70% (合計約 1MAC) で麻酔した場合の、開腹刺激に対する ACTH の反応の大きさを比較した。その結果、亜酸化窒素を用いた方が用いない場合と比較して ACTH の反応の大きさは約半分に減少することが確認できた。一方コルチコステロンの前投与がノルアドレナリン反応を抑制することも明らかとなった。また開腹刺激後に脳を取り出し、c-Fos 蛋白の発現を免疫組織化学法で検索した結果、刺激前に比べて、第3脳室周囲核群特に室傍核と側頭葉から頭頂葉にかけての大脳皮質に c-Fos 蛋白が発現することが明らかとなったが、その発現量については麻酔薬による違いは今のところ明確にはなっていない。現在このモデルを用いて c-Fos の発現部位とメチオニンエンケファリンニューロン及びロイシンエンケファリンニューロンの局在との関係を検討中であるが、さらに検討を重ねることで亜酸化窒素によるストレス反応抑制効果に内因性オピオイドが関与するか否かが明らかになることが期待される。