

氏 名	いし い ひさ なり 石 井 久 成
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1793 号
学位授与の日付	平 成 14 年 11 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Effects of propofol on lactate accumulation and oedema formation in focal cerebral ischaemia in hyperglycemic rats (高血糖ラットの局所脳虚血における脳内乳酸蓄積, 脳浮腫におよぼすプロポフォールの効果)
論文調査委員	(主 査) 教 授 柴 崎 浩 教 授 清 野 裕 教 授 福 田 和 彦

論 文 内 容 の 要 旨

高血糖状態は脳虚血時の神経障害を増悪させると言われている。申請者らは、これまでに、高血糖時には正常血糖時に比して、脳虚血時の脳内乳酸蓄積が増強し、脳浮腫が増悪することを核磁気共鳴 (NMR) 法を用いて証明した。また、正常血糖時の脳虚血において脳保護効果があるといわれる吸入麻酔薬イソフルランが、高血糖時の脳虚血に対しては乳酸蓄積や脳浮腫を軽減しないことも示した。静脈麻酔薬プロポフォールは、脳における糖代謝を抑制すること、ならびに正常血糖時の脳虚血に対して神経保護効果を有することが報告されているが、高血糖時の脳虚血に対するプロポフォールの効果についての知見はない。本研究では、高血糖時の脳虚血における脳内乳酸蓄積と脳浮腫ならびに神経障害に対するプロポフォールの効果について検討した。

10匹のラットを、プロポフォール少量投与群 (12 mg/kg/h で静注, n=5), プロポフォール大量投与群 (60 mg/kg/h で静注, n=5) の2群に分けた。ラット腹腔内にブドウ糖を投与して、高血糖状態とし、中大脳動脈を1時間閉塞した後、閉塞を解除し2時間の再灌流を行なった。脳内乳酸蓄積ならびに脳浮腫は、ブドウ糖投与前から再灌流終了まで3時間以上にわたり10分毎に、NMR 法を用いて評価した。脳内乳酸蓄積については、プロトンエコープラナースペクトル画像法を用いて、脳虚血により蓄積する乳酸と神経細胞に固有に存在する N アセチルアスパラギン酸のスペクトル画像をそれぞれ描出し、乳酸/N アセチルアスパラギン酸比 (L/N 比) を求めることにより評価した。脳浮腫については、拡散強調エコープラナー画像法を用いて、拡散強調プロトン画像を描出し、平均拡散係数が $0.6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 未満の部位を脳浮腫とみなし、そのピクセル数を算出することにより評価した。

L/N 比は、少量投与群では虚血開始10分後から上昇し、再灌流中も持続的に上昇した。これに対し、大量投与群では虚血開始から40分までは少量投与群と同様に上昇したがその後は一定となり、再灌流を開始するとともに徐々に減少し、再灌流2時間でほぼ虚血前値に回復した。平均拡散係数が $0.6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 未満のピクセル数は、虚血中は両群とも同様に増加したが、再灌流開始後は、少量投与群でさらに増加したが、大量投与群では速やかに減少し、再灌流40分で、ほぼ虚血前値に回復した。

以上の結果は、プロポフォール大量投与により、高血糖時の脳虚血における脳内乳酸蓄積と脳浮腫が軽減されることを示している。プロポフォールは脳内ブドウ糖代謝を用量依存的に抑制することが知られており、本研究で示された高血糖下脳虚血による傷害を抑制する効果は、プロポフォールによるブドウ糖代謝抑制に起因する可能性がある。

本研究では、神経保護効果を得るのに、60 mg/kg/h のプロポフォール投与を必要とした。この投与量はラットの脳波上で、burst suppression パターンを示す量であり、ヒトでは 15-30 mg/kg/h に相当し、臨床的にも投与可能な量である。従って、糖尿病患者の脳神経外科手術では、高血糖に起因する神経障害を回避するために、麻酔薬として大量のプロポフォールの使用が有用であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

高血糖状態は脳虚血による神経障害を増悪させるといわれている。静脈麻酔薬プロポフォールは、正常血糖時の脳虚血において、脳保護効果を有することが報告されているが、高血糖時の脳虚血に対する効果は不明である。本研究では、高血糖時の脳虚血における脳内乳酸蓄積と脳浮腫ならびに神経障害に対するプロポフォールの効果について検討した。

高血糖状態としたラットを用いて脳虚血再灌流モデルを作成し、プロポフォール少量投与群（12 mg/kg/h で静注）、プロポフォール大量投与群（60 mg/kg/h で静注）の2群に分けた。脳内乳酸蓄積ならびに脳浮腫を10分毎にNMR法を用いて評価した。

プロポフォール大量投与群では、脳内乳酸蓄積ならびに脳浮腫は、1時間の虚血中は徐々に増強したが、再灌流とともに減少し、再灌流2時間ではほぼ虚血前値に回復した。プロポフォール少量投与群では、虚血期間、再灌流期間を通じて、脳内乳酸蓄積と脳浮腫は増強し続けた。この結果から、プロポフォールを大量投与すると、脳内乳酸蓄積と脳浮腫が減弱することにより、高血糖時の脳虚血における神経障害が軽減されることが示唆された。

以上の研究は、高血糖時の脳虚血におけるプロポフォールの脳保護効果を明らかにしたもので、脳虚血の治療法および脳神経外科手術における麻酔管理法の開発に寄与し、麻酔科学の発展に貢献するところが大い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成14年10月2日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。