



Title	急性出血がⅠ型糖尿病ラットの循環動態および自律神経系活性に及ぼす影響
Author(s)	朴, 會士
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49248
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	朴 會 士
博士の専攻分野の名称	博 士 (歯 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 9 2 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学 位 論 文 名	急性出血が I 型糖尿病ラットの循環動態および自律神経系活性に及ぼす影響
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 丹羽 均 (副査) 教 授 上崎 善規 准教授 松本 憲 講 師 豊田 博紀

論 文 内 容 の 要 旨

緒言

糖尿病性の神経障害は自律神経系にも悪影響を及ぼす。特に心血管系を調節する自律神経障害 (cardiovascular autonomic neuropathy : CAN) は、起立性低血圧や QT 時間の延長による心臓突然死の原因ともなる。一方、急性出血は循環動態に重大な影響をもたらす要因であり、出血に対し生体は自律神経系を介した調節機構により恒常性を維持する。しかし、CAN を有する糖尿病患者では、急性出血に対して代償機転が十分働かない可能性があるが、これに関してはほとんど解明されていない。本研究の目的は、糖尿病による CAN が急性出血に対する生体の恒常性の維持にどのような影響を及ぼすのかを検討することである。実験には、膵臓β細胞破壊薬であるストレプトゾトシン (STZ) を投与し、糖尿病性神経障害を誘発させたラット (DM ラット) を用い、急性出血が循環動態と自律神経系活性に及ぼす影響を、血圧・心拍ゆらぎ解析と圧受容体感受性 (BRS) を用いて評価した。

方法

実験 1 DM ラットの自律神経系活性、BRS の評価

DM ラットは STZ (65 mg/kg) を腹腔内に投与し作製した。STZ 投与後 11 日目の DM ラットの大腿動脈と頸静脈にカニューレを挿入し、その 72 時間後、動脈圧波形を測定した。圧波形のピーク値を収縮期血圧 (SBP) とし、その間隔から心拍数 (HR) を算出した。Wavelet 法を用いた周波数解析を行い、SBP ゆらぎの低周波成分 (SBP-LF : 0.25-0.75 Hz)、HR ゆらぎの高周波成分 (HR-HF : 0.75-3.0 Hz) を算出し、それぞれ交感神経系活性、副交感神経系活性の指標とした。また HR ゆらぎの低周波成分と高周波成分の比 (HR-LF/HF) を自律神経バランスの指標とした。BRS の評価は Oxford 法または Spontaneous sequence 法を用いた。対照として Wistar-Kyoto ラット (WKY) における各パラメータも測定した。

実験 2 急性出血による循環動態、自律神経系活性への影響

DM ラットおよび WKY を各 8 匹用いた。対照値として、安静状態における SBP、HR、血圧・心拍ゆらぎを記録した後、循環血液量の約 6% に相当する量の血液を 20 分間隔で計 8 回脱血した。各々の脱血直後、5 分後、10 分後に各パラメータを測定し、対照値と比較した。また、脱血時の BRS を評価した。

実験 3 急性出血後の輸液による循環動態、自律神経系活性への影響

DM ラットおよび WKY 各 8 匹において、実験 2 と同様の条件下で脱血し、その 2 分後に、同量の低分子デキストランを 15 分かけて輸液した。これを 32 分間隔で 8 回繰り返した。各々の脱血直後、輸液終了 5 分後、10 分後の各

パラメータを測定した。

結果

実験 1

DM ラットの SBP と HR は WKY に比べ 16%低下した。SBP-LF、HR-HF も、それぞれ 45%、29%の低下を示した。HR-LF/HF は 40%低下した。DM ラットの BRS は WKY に比べ有意に低下した。

実験 2

DM ラットでは循環血液量の 12%以上の脱血で SBP の低下が持続したのに対し、WKY では 18%以上の脱血で SBP は低下し、DM ラットの方が、WKY より早期に非代償性の血圧低下が生じた。DM ラットの HR は、12%の脱血までは脱血直後に一過性に増加したが、18%から 36%の脱血では、逆に減少した状態で推移した。一方、WKY では 18%の脱血までは脱血直後増加したが、24%から 30%の脱血には反応しなかった。SBP-LF の変動は、両群とも脱血直後に上昇し、対照値に回復するパターンを示した。DM ラットでは、24%の脱血までこのパターンを示したが、脱血量が 30%を越えると、SBP-LF は低下傾向を示した。WKY では 24%の脱血まで同様の变化を示したが、30%以上の脱血に対しては上昇した。HR-HF は、DM ラットでは、18%から 30%の脱血で有意に上昇し 36%以上の脱血に対しては低下した。WKY では 36%の脱血以降、有意に低下した。HR-LF/HF は、SBP-LF と類似した反応を示した。BRS は、両群ともに脱血量の増大に伴い低下し、DM ラットでは 6%の脱血で、WKY では 12%の脱血で有意な低下を認めた。

実験 3

脱血後にデキストラン輸液を行った場合、DM ラットの SBP は 3 回目の脱血操作まで、輸液終了 10 分後には対照値に回復したのに対し、WKY の SBP は 4 回目の脱血操作まで対照値に回復した。DM ラットの HR は、2 回目の脱血までは増加したが、それ以後の脱血では減少傾向を示した。WKY では、脱血により増加し、その状態は持続した。SBP-LF の変動は、DM ラットでは 5 回目の脱血まで一過性の上昇を認めたが、5 回目以後、輸液 10 分後の値は低下した。一方、WKY の HR は、脱血後一過性に上昇した後、対照値に回復した。HR-HF の変動は、DM ラットでは、4 回目の脱血以降、脱血操作により一過性に上昇し、対照値に回復した。WKY では、脱血操作により低下傾向を示した。HR-LF/HF は、SBP-LF と類似した反応を示した。デキストラン輸液後の各段階における BRS は、WKY では全脱血区間を通じて有意な変化は認められなかったが、DM ラットでは 5 回目以降の脱血操作により、有意に低下した。

考察

DM ラットでは脱血量が増えるにしたがい、HR-HF が上昇し、HR は減少した。これは左心容量低下による Bezold-Jarisch reflex (B-J reflex) の亢進を示唆しており、交感神経活動の抑制と迷走神経活動の亢進を引き起こす。この B-J reflex が神経障害を有する DM ラットでは顕著に現れる。その結果、DM ラットでは、脱血に対する反射性の交感神経活動の亢進が WKY より早期に抑制され、自律神経系を介した代償機能が容易に破綻する。低分子デキストランの輸液によって血管内容量を回復させると、B-J reflex は減弱し、交感神経活動の亢進による代償機能が比較的維持され、脱血時の循環抑制が緩和される。以上より、CAN を有する患者の周術期麻酔管理において、急性出血が生じた場合、非糖尿病患者より早期に循環虚脱が現れる可能性があり、綿密な全身管理を要する。

論文審査の結果の要旨

本研究は、I 型糖尿病による自律神経障害が、急性出血時の循環動態及び自律神経活性に及ぼす影響を、糖尿病モデルラットを用いて検討したものである。

その結果、糖尿病性自律神経障害を有すると、急性出血に対し交感神経による代償機構が早期に破綻すること、また左室容量の減少に伴い副交感神経活動が過度に亢進することにより、容易に非代償性の循環虚脱に陥ることが判明した。一方、デキストランを輸液することにより、血管内容量を保つことは、副交感神経の亢進を減弱させ、循環虚脱を緩和するという点において有用であった。

以上の研究結果は、糖尿病性自律神経障害が出血時における生体の循環制御機構に及ぼす影響を明らかにしたものであり、博士（歯学）の学位授与に値するものである。