OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Isoflurane suppresses cortical spreading depolarizations compared to propofol - Implications for sedation of neurocritical care patients
Author(s)	高垣, 匡寿
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/70659
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）高垣　匡寿

		（職）	氏　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	貴島晴彦
	副　査	大阪大学教授	畑澤順
	副　査	大阪大学教授	藤野裕士

論文審査の結果の要旨

本研究は、大脳皮質拡延性抑制（Cortical spreading depolarizations ; CSDs）に対するイソフルランとプロポフォールの影響を検討したものである。CSDsは脳細胞の脱分極が波状に脳表を伝播していく現象であり、脳血流の変化や代謝の亢進を引き起こし、傷害された脳組織に負荷を与えることで二次的損傷を引き起こしていると考えられている。それぞれの麻酔で鎮静を行ったラットの脳にKCL溶液を脳表に塗布する方法、もしくは中大脳動脈閉塞による脳梗塞を作成する方法でCSDsを誘発させ、その発生頻度、移動速度を評価した。その結果、いずれの方法でCSDsを誘発させた場合においてもイソフルラン麻酔下で発生頻度が有意に少なく、CSDsの伝搬速度、電位変化に違いが見られないことを明らかとした。また、CSDs誘発前の脳血流や血中グルコース濃度はイソフルラン麻酔下で高値であることを示している。CSDsは脳組織に二次的な損傷を引き起こしていると考えられており、本研究の結果からイソフルランを用いることでCSDsの発生を抑え、さらに脳血流や血中グルコース濃度を高く維持し、その二次的な脳損傷を軽減しうる可能性が示唆された。イソフルランによるCSDsの抑制効果を示した本研究は学位の授与に値すると考えられる。

論　文　内　容　の　要　旨

Synopsis of Thesis

氏　名 Name	高垣　匡寿
論文題名 Title	Isoflurane suppresses cortical spreading depolarizations compared to propofol – Implications for sedation of neurocritical care patients （イソフルランはプロポフォールと比較して大脳皮質拡延性抑制を低減させる– 神経障害患者に対する鎮静剤としての可能性）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

近年、脳梗塞や頭部外傷患者における二次的脳損傷の機序として、Cortical spreading depolarizations (CSDs)が注目されている。CSDsは脳細胞の脱分極が波状に脳表を伝播していく現象であり、脳血流の変化や代謝の亢進を引き起こし、傷害された脳組織に負荷をあたえることで二次的損傷を引き起こしていると考えられている。我々は脳血流の上昇や代謝の抑制効果から脳卒中患者への脳保護的鎮静効果が期待されているイソフルランと、ICUなどで一般的に使用されているプロポフォールに着目した。本研究の目的は、ラットを用いてこれらの麻酔薬がCSDsに与える影響を明らかにすることである。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

実験はWister ratを用いて行った。ラットにおけるCSDs誘発モデルとしてはKCL溶液を脳表に塗布するものが多く使用されており、本研究においても同様のモデルを使用することとした。また、より臨床に近い脳梗塞周囲に発生するCSDでの研究も行うため、内頚動脈からの塞栓子注入法による中大脳動脈閉塞モデルでの実験も行った。前者はKCL group(n=10)、後者をMCAo group(n=14)とした。ラットはまずイソフルランを用いて麻酔導入を行い、血圧測定の為のカテーテルを鼠径動脈に挿入した後、頭部を固定した。MCAo groupにおいては、頭部固定前に塞栓子注入用のカテーテルを内頚動脈に留置しておいた。頭皮を切開して頭蓋骨を露出させ、脳表に生じるCSDを観察するためにハイスピードドリルを用いて頭蓋骨を菲薄化させた。ここまで準備を行った後、それぞれの群において半数はイソフルラン1.5%-2.0%での麻酔を維持、残る半数はプロポフォール38mg/kg/hでの麻酔に変更した。その後にそれぞれの方法によりCSDsを誘発した。脳表でのCBFの変化をLaser speckle flowmetry (LSF)を用いて観察し、CSDsの発生頻度、伝搬速度を計測した。また、KCL群においては脳表に針電極を挿入し、CSDs通過時に生じる電位の変化を計測した。

KCl群において、CSDs発生時の電位変化(-25.9±5.3mV for 22.5±3.0s under isoflurane versus -25.9±7.8mV for 24.5±5.7s under propofol)、拡散速度(3.80±0.85mm/min versus 3.98±1.05mm/min)は麻酔薬による違いは見られなかった。しかし、CSDsの発生頻度はイソフルラン使用時において有意に低値であった(5.2±0.7/30min under isoflurane versus 10.2±1.8/30min under propofol $p<0.001$)。また、安静時のCBFはプロポフォール使用時に低下を認め(58±12.3%CBF_{iso})、血中グルコース濃度も同様であった(128.6±13.1mg/dL under isoflurane versus 79.0±5.7mg/dL under poroofol $p=0.008$)。

MCAo群においてもCSDsの発生頻度に違いが認められ、KCL群と同様にイソフルラン使用時において有意に低値であり(6.83±2.5/h under isoflurane versus 2.43±1.0/h under propofol $p<0.001$)、血中グルコース濃度はプロポフォール使用時に低値であった(139.4±28.9mg/dL under isoflurane versus 94.6±22.0mg/dL under propofol $p=0.004$)

〔総　括(Conclusion)〕

我々はイソフルランでの麻酔下において、プロポフォールと比較して有意にCSDsの発生頻度が低値であることを示した。また、CBFや血中グルコース濃度は高値であり、これらは重度の障害を受けた脳組織にさらなるエネルギー需要を要求するCSDsの影響を軽減させる可能性がある。イソフルランはプロポフォールと比較してCSDsの発生頻度を低減させ、脳卒中や頭部外傷患者における集中治療において有用である可能性が示唆された。