

インスリンと麻酔

KW (10/02/13)

絶食

○低下する.

Ketamine の項参照

エーテル

○In vitro の実験でエーテルは膵臓片でのグルコース依存性インスリン分泌を濃度依存的に阻害した. (5)

Pentobarbital

○Pentobarbital sodium は給餌, 絶食ラットで急性の高血糖を起こさなかった. (1)

○Pentobarbital は血漿中のグルコースレベルを変化させなかったが, インスリン濃度を増大させた (0.59ng/ml→2.13ng/ml). (14)

Thiopental sodium

○イヌを thiopentone の infusion 下に静脈耐糖試験をすると insulinogenic index が増大する. 高血糖がインスリン分泌を促進していると思われる. (11)

Ketamine

○給餌, および絶食 SD ラットにおける ketamine (100mg/kg) および xylazine(10mg/kg)の同時投与による麻酔. (1)

給餌ラットでは投与によって急性の高血糖(178.4±8.0mg/dl)を 20 分以内に惹起した.

その際, インスリンレベルの低下を伴った.

急性高血糖は yohimbine(1-4mg/kg)の投与で dose-dependent に抑制された.

したがって K+X の効果は α 2-adrenergic receptor を刺激することにより糖代謝関連のホルモンを変化させていると考えられる.

Ketamine 単独では高血糖は起こさなかった.

絶食ラットでは K+X 同時投与でも急性高血糖は起こさなかった.

これらの事実は, 糖尿病やグルコース, 糖制御ホルモンレベルが実験結果を左右するようなモデルでは, 麻酔薬の選択や動物の給餌, 絶食の状態を考慮すべきであることを示している.

Isoflurane

○給餌ラットに対する Isoflurane 麻酔は急性の高血糖を 20 分以内におこしたが, 絶食ラットでは起こさなかった. (1)

○Japanese white rabbit で, 静脈内糖耐性試験 (IVGTT) を行う際, glucose0.6g/kg i.v.投与の 30 分前に isoflurane 麻酔(1.0 minimum alveolar concentration)を行うと, insulinogenic index {GTT におけるインスリン濃度(μ U/ml)増大/血糖値(mg/dl)の増大}を阻害した Isoflurane はインスリンの分泌とグルコース utilization を阻害する. (2)

○Isoflurane 2%は単離されたランゲルハンス島において, glucose 20mmol/l により起こされるインスリン分泌を basal non-stimulated レベルにまで低下させた. Glycerinaldehyde と phorbol ester を用いてのインスリン分泌増大も抑制した. つまり抑制作用は glycerinaldehyde や phorbol ester よりも先で起きていることが示唆される. (3)

○Isoflurane はイヌで急速な広範な代謝への影響を与えた。10 分の麻酔で血漿中の遊離脂肪酸とパルミチン酸の代謝が有意に減少し、グルコースの産生が増加し、3.5 時間の麻酔では末梢のグルコース利用が低下した。即ち、末梢でのインスリン抵抗性の増大、脂肪分解の減少を惹起し、麻酔の継続に比例してタンパク質合成の低下とアミノ酸の酸化の割合を増大させた。

(4)

○ヒトでの isoflurane 麻酔下に行った静脈内耐糖試験 (IVGTT) では insulinogenic index, acute insulin response 及び glucose disappearance rate が非麻酔の場合と比べて低下した。

(13)

○Isoflurane は給餌ラットで hyperglycemia を惹起した。がインスリン濃度には影響しなかった。Isoflurane による高血糖は glibenclamide(non-specific K(ATP) channel inhibitor)によって阻止された。グルコース依存性インスリン分泌が障害されている可能性がある。(14)

Halothane

○In vitro の実験で halothane は膵臓片でのグルコース依存性インスリン分泌を濃度依存的に阻害した。(6)

○In vitro の実験で halothane は単離された膵島でのグルコース依存性インスリン分泌を濃度依存的に阻害した。この作用は glucose oxidation の阻害によるものではない。(7)

○ウマ (pony) を halothane で 2 時間麻酔 (手術なし)。同じ固体の異なる日麻酔なしでの採血と比較 (8)

Halothane 麻酔により血漿中のグルコース, lactate, cortisol, ACTH レベルは上昇
インスリンレベルは低下した。18 ヶ月後に同じ実験を繰り返したが結果は同様であった。

Halothane による麻酔はウマで実質的にストレス反応を惹き起こしている。

○絶食授乳中ラットに於いて、乳腺と肝臓の pyruvate dehydrogenase 活性は、絶食のみのラットではインスリン投与によって乳腺中での酵素活性が増加したが肝臓では増加しなかった。このインスリン作用は halothane 麻酔で大きく阻害された。(9)

○Halothane 麻酔は 24 時間ラットでグルコースの代謝率を 20%減少させた。これは睡眠中の場合と類似している。従ってこれは halothane に特異的な作用とは言えない。血漿中のインスリン濃度はグルコースの代謝率に逆比例していた。(10)

○ラットに死には至らない火傷(scald injury)を与え、70 分後に halothane 麻酔を行った。麻酔しないラットと比較した。麻酔の導入した直後及び麻酔の最中、halothane は急速の血糖値を上昇させ、30 分後にはコントロールレベルに下がった。インスリン濃度も上昇した。2 時間麻酔を続けるとグルコースの産生と利用を低下させ、血漿中のインスリンレベルはぞうかさせ、肝臓でのグリコーゲン量を減少させた。(11)

○イヌを halothane で麻酔下に静脈耐糖試験をすると insulinogenic index が有意に低下する。(12)

参考文献

1. Acute hyperglycemia induced by ketamine/xylazine anesthesia in rats: Mechanism and implication for preclinical models.

- Saha JK, Xia J, Grondin JM, et al.
Exp Biol Med (Maywood) 230: 777-784, 2005
2. Mechanism of impaired glucose tolerance and insulin secretion during isoflurane anesthesia.
Tanaka K, Kawano T, Tomino T, et al.
Anesthesiology 111: 1044-1051, 2009
 3. Isoflurane inhibits insulin secretion from isolated rat pancreatic islets of Langerhans.
Desborough JP, Jones PM, Persaud SJ, et al.
Br J Anesth 71: 873-876
 4. Isoflurane and whole body leucine, glucose, and fatty acid metabolism in dog.
Horber FF, Krayner S, Cryer P, et al.
Anesthesiology 73: 82-92, 1990
 5. Inhibition by ether of glucose-stimulated insulin secretion in isolated pieces of rat pancreas.
Gingelich RL, Paradise RR, Wright PH.
Anesthesiology 51: 34-35, 1979
 6. Inhibition by halothane of glucose-stimulated insulin secretion in isolated pieces of rat pancreas.
Gingelich RL, Paradise RR, Wright PH.
Anesthesiology 40: 449-452, 1974
 7. Effects of halothane on glucose-stimulated insulin secretion and glucose oxidation in isolated rat pancreatic islets.
Gingelich RL, Wright PH, Paradise RR.
Anesthesiology 53: 219-222, 1980
 8. Equine stress response to anaesthesia.
Taylor PM.
Br J Anaesth. 63: 702-709
 9. Halothane anaesthesia can block insulin stimulation of pyruvate dehydrogenase activity in mammary glands of 24-hour starved lactating rats.
Hutchinson CE, Coore HG.
Br J Anaesth. 52: 573-576, 1980
 10. Rate of glucose utilization and gluconeogenesis in rats in the basal state induced by halothane anaesthesia.
Heath DF, Frayn KN, Rose JG
Biochem J 162:643-651, 1977
 11. Effects of halothane on glucose metabolism after injury in the rat.
Heath DF, Frayn KN, Rose JG.
Br J Anaesth. 50: 899-904, 1978

12. Intravenous glucose tolerance test during anaesthesia in dogs: insulin response and glucose clearance.
Ishihara H, Kallus FT, Giesecke AH Jr.
Can Anaesth Soc J 28: 381-386, 1981
13. Insulin secretion and glucose utilization are impaired under general anesthesia with sevoflurane as well as isoflurane in a concentration-independent manner.
Tanaka T, Nabatame H, Tanifuji Y.
J Anesth. 19: 277-281, 2005
14. Anesthesia's effects on plasma glucose and insulin and cardiac hexokinase at similar hemodynamics and without major surgical stress in fed rats.
Zuurbier CJ, Keijzers PJ, Koeman A. et al.
Anesth Analg. 106:135-142, 2008