

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K20547

研究課題名(和文)手術中強化インスリン療法によるProtein sparing effectの導入

研究課題名(英文)Introduce of Protein sparing effect with intensive insulin therapy

研究代表者

遠矢 明菜 (Toya, Akina)

鹿児島大学・医歯学域附属病院・助教

研究者番号：80593649

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

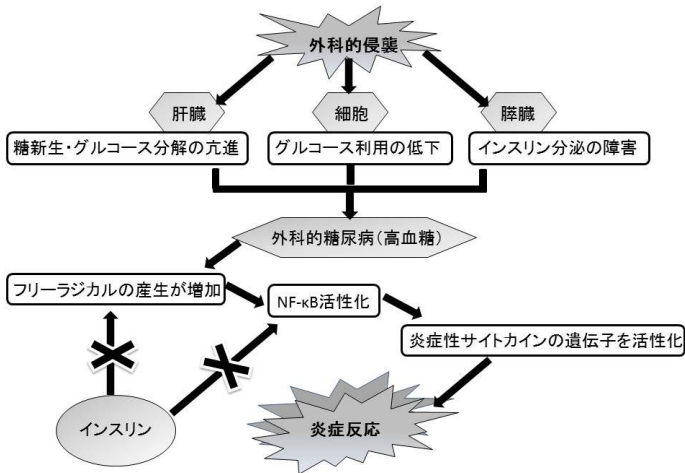
研究成果の概要(和文)：組織再建を伴う悪性腫瘍切除手術で、手術時間8時間以上の患者を対象とし、血糖値管理群(GI群)、非管理群(C群)の2群に分けた。手術中の平均血糖値、術後WBC値、CRP、TP、Alb、血清Cre、BUN、eGFR、IL-1、IL-6、TNF-、体温、術後合併症を記録した。白血球数、CRPは両群とも術後上昇し、TP、Albは低下が見られた。術後、全例においてIL-6の基準値を超えていたが、IL-1やTNF-は基準値内であるものとそうでないものに分かれた。術後合併症は、コントロール群で菌血症が1例と、肺水腫および敗血症が1例見られた。

研究成果の概要(英文)：Patients who received surgery of malignant tumor resection with the tissue reconstruction which takes 8 hours or more were enrolled in this study. We divided them into two groups, "Glycemic control group" (Group GI) and Non-management group (Group C). Blood glucose levels, WBC, CRP, TP, Alb, Cre, BUN, eGFR, IL-1, TNF-, temperature and postoperative complications were recorded. WBC and CRP increased in both groups. TP and Alb decreased in both groups. IL-1 was 0.967pg/mL at postoperative day 4 in Group GI, 0.293pg/mL at postoperative day1-4 in Group C. IL-6 was 49.50pg/mL at postoperative day 4 in Group GI, 277.040pg/mL at postoperative day1-4 in Group C. TNF- was 3.030pg/mL at postoperative day 4 in Group GI, 2.532pg/mL at postoperative day1-4 in Group C. Some complications were observed in Group C.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：術後合併症

1. 研究開始当初の背景



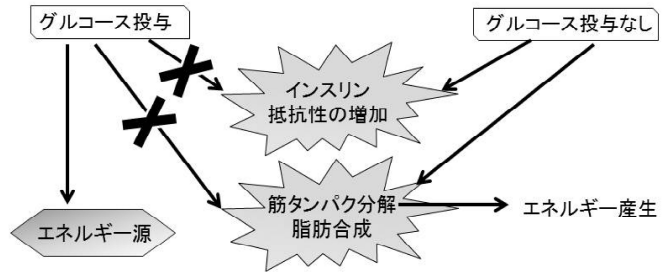
A. グルコースの催炎症作用とインスリンの抗炎症作用

生体への外科的侵襲により、肝臓における糖新生やグリコーゲン分解の亢進、細胞におけるグルコース利用の低下、さらにインスリン分泌の障害が起こり、外科的糖尿病 (surgical diabetes) と呼ばれる高血糖を生じる。血糖値が高くなると、ミトコンドリアなどを介するフリーラジカルの産生が増加し、これらはNF-κBなどの炎症性サイトカインの遺伝子を活性化して、誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) の活性化による NO 産生の増加など次々に炎症反応が起こることが知られている。

一方インスリンは炎症性サイトカインの産生抑制や酸化ストレスの軽減により、抗炎症作用をもたらす。血糖値を厳格に管理する強化インスリン療法は、インスリンによる抗炎症作用と高血糖による炎症反応の改善により、炎症反応のサイクルを遮断できると考えられている。

B. 外科手術時のグルコース投与の利点手術前日夕より絶飲食とし、グルコースを全く含まない細胞外液補充液のみで手術中の輸液管理を行った場合でも、手術中に低血糖になることはほとんどない。手術中にグルコースを投与すると、むしろ高血糖になるので、グルコースを与えなくてもよいとする意見もあった。しかし、近年グルコースを投与することにより、手術中のタンパク分解と脂肪合成の両者が抑制されることが明らかになった。すなわち、手術中にグルコースを投与しなくても低血糖になることはないが、このとき糖はエネルギー源として十分に利用されおらず、生体は主にタンパク分解によりエネルギーを得ると同時に、インスリン分泌は不足し脂肪合成が促進されていたことが示唆されている。また手術中にグルコースを投与すると、術後のインスリン抵抗性の増加を抑制することにより、予後を改善することが報告されている。

文献的には、手術中の筋タンパク分解を抑制するためには、グルコースを 1~2mg/kg/min で投与すればよいとされている。



2. 研究の目的

生体への外科的侵襲は、肝臓における糖新生やグリコーゲン分解を促進するとともに、グルコースの細胞内への取り込みを障害することにより、外科的糖尿病 (surgical diabetes) と呼ばれる高血糖を生じやすい。高血糖は創傷治癒を遅延し感染のリスクも増加させることから、近年周術期の血糖値管理が重要視されつつある。

ブドウ糖は催炎症作用を有し、インスリンは抗炎症作用を有する。近年心臓手術後患者や重症患者に対して、強化インスリン療法を行った臨床研究の結果から、血糖値管理が患者の予後を左右することが明らかになってきた。

本研究の目的は、口腔外科長時間手術時の血糖値管理が、術後の炎症性パラメータ、術後合併症および退院日数に及ぼす影響と、予後改善に Protein sparing effect (タンパク節約効果) が関与するか否かを明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 組織再建を伴う悪性腫瘍切除手術で、手術時間 8 時間以上の患者を対象とした。インフォームドコンセントを得たのち、患者を無作為に血糖値管理群 (GI 群)、血糖値非管理群 (コントロール群) の 2 群に分けた。

(2) 全身麻酔および鎮痛の方法

全身麻酔は、酸素・笑気・セボフルランまたは酸素・空気・セボフルランに麻薬性鎮痛薬フェンタニルの間歇的投与またはレミフェンタニル持続投与を併用し、適宜筋弛緩薬ロクロニウムを使用するバランス麻酔で行った。鎮痛が不十分であると高血糖を来たしやすいため、術中の鎮痛には十分配慮し、高血圧 (>160mmHg)、頻脈 (>100 回/min) が生じないように管理を行った。

(3) 輸液管理の方法

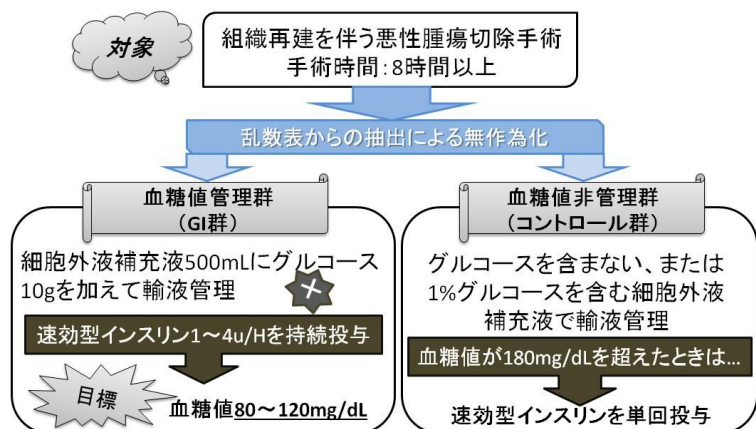
GI 群では細胞外液補充液 500mL あたりグルコース 10g を加えて投与し、同時に速効型インスリン 1~4u/h を持続投与した。細胞外液補

充液の投与は輸液ポンプを用いて一定の速度で行い、速効型インスリンの投与はシリンジポンプを用いて一定の速度で行った。但し、術中の出血量により投与速度は随時変更されるので、それに応じてインスリン投与量も変化させた。これに対してコントロール群では、グルコースを含まない(ラクテック®)または1%(W/V)グルコースを含む(フィジオ140®)細胞外液補充液を使用して輸液管理を行った。

(4) 血糖値の測定と管理

血糖値 80~120mg/dL を目標に管理する。血糖値非管理群では、血糖値が 200mg/dL を超えたときのみ速効型インスリンを単回投与した。

血糖値の測定は少なくとも 30 分に 1 回実施する。インスリン投与量を変更した際は低血糖を避けるため、より頻回に(10~15 分に 1 回)測定し、術中血糖値の記録から、手術中の平均血糖値を算出した。



(5) 低カリウム血症の予防

インスリン投与による低カリウム血症を予防するため、血清カリウム値を適宜測定し、低カリウム血症 (<3.5mEq/L) を呈した場合は、カリウムの補充療法(20 mEq を 1 時間程度で補充)を行う。血清カリウム値は 4~4.5mEq/L を目標に調節した。

(6) 採血スケジュールと検査値の抽出

手術後 1、2、3、4 または 5、6 または 7 日目に採血(血液学検査、臨床生化学検査、血中サイトカイン濃度検査)を行った。その検査値から、白血球数、CRP、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN 値を抽出し記録した。推算糸球体濾過量は日本腎臓学会の推算式より求めた。

体温は、電子カルテ中の看護師による経時記録から、1 日の中で最も高い体温を記録した。また術後合併症は随時主治医からの聞き取りにより行い、創部感染、皮弁壊死、肺炎、臓器障害などを記録した。

(7) 血中サイトカイン濃度 (TNF- α , IL-1,

IL-6) の測定

サイトカイン濃度の測定には、検体はヘパリン採血を行った。

(8) 酸化度測定(d-ROM テスト)と抗酸化力測定(BAP テスト)

測定の機器は FREE Carrio Duo (株式会社 ウィスマー) を使用した。

検体はヘパリン採血を行い、遠心分離をしてヘパリン血漿を使用した。

d-ROM と BAP の値が示す状態は以下の表のようになる。

d-ROM	
200-300 U.CARR	正常
301-320 U.CARR	ボーダーライン
321-340 U.CARR	軽度の酸化ストレス
341-400 U.CARR	中等度の酸化ストレス
401-500 U.CARR	強度の酸化ストレス
501 U.CARR以上	かなり強度の酸化ストレス

BAP	
200-300 μ mol/l	正常
301-320 μ mol/l	ボーダーライン
321-340 μ mol/l	軽度の酸化ストレス
341-400 μ mol/l	中等度の酸化ストレス
401-500 μ mol/l	強度の酸化ストレス
501 μ mol/l以上	かなり強度の酸化ストレス

4. 研究成果

組織再建を伴う悪性腫瘍切除手術で、手術時間 8 時間以上の患者を対象とし、血糖値管理群 (GI 群) 血糖値非管理群 (C 群) の 2 群に分けた。

全身麻酔の説明・同意の際に、当研究の概要を説明し、同意を得た患者のみに行った。長時間の悪性腫瘍手術の患者という性質上、手術前はかなり緊張やストレスがあり、同意を得られない症例や、一度は同意をしても当日に家族から同意撤回の申し出がある症例が数例あった。

手術中の平均血糖値を算出し、術後採血データから、白血球数、CRP、TP、Alb、血清 Cre、BUN、eGFR、サイトカイン (IL-1、IL-6、TNF- α)、体温、術後合併症を記録した。3 例においては酸化ストレス測定 (d-ROM) と抗酸化力測定 (BAP) を行った。白血球数、CRP は術後上昇し、TP、Alb は低下した。

IL-1 は GI 群では術中 0.125pg/mL、術後 4 日で 0.967pg/mL で、C 群では術中平均 0.159pg/mL、標準偏差 0.047、術後 1-4 日の

平均 0.293pg/mL、標準偏差 0.3164、術後 8 日の平均 0.240pg/mL、標準偏差 0.178 であった。IL-6 は G1 群で術中 7.840pg/mL、術後 4 日で 49.50pg/mL、C 群では術中平均 5.004pg/mL、標準偏差 3.490、術後 1-4 日の平均 277.040pg/mL、標準偏差 422.806、術後 8 日の平均 15.668pg/mL、標準偏差 8.156 であり、術後大幅に上昇する例が多かった。TNF- は G1 群で術中 1.860pg/mL、術後 4 日で 3.030pg/mL、C1 群では術中平均 2.500pg/mL、標準偏差 2.012、術後 1-4 日の平均 2.532pg/mL、標準偏差 1.486、術後 8 日の平均 1.980pg/mL、標準偏差 0.828 であった。

酸化度測定(d-ROM テスト)と抗酸化力測定(BAP テスト)は、G1 群 1 例と C 群 2 例の計 3 例で行った。
結果は以下の表のようになった。

症例 1. (G1 群)

症例 1	d-ROM	BAP
麻酔導入後	332	2226
術中1	324	1942
術中2	303	1850
術中3	290	1787
術中4	280	2099
術中5	303	1798
術中6	311	1965
術中7	368	2197
術中8	357	2213
術中9	345	2064
術後1日目	356	1673
術後2日目	441	1667

症例 2.3 (C 群)

症例 2	d-ROM	BAP
麻酔導入後	281	1999
術中1	361	2072
術中2	339	1908
術中3	343	2086
術中4	285	1925
術中5	276	1903
術中6	264	1840
術後1日目	334	1907

症例 3	d-ROM	BAP
麻酔導入後	232	2121
術中1	168	2188
術中2	192	2249
術中3	186	1969
術中4	157	2047
術後1日目	192	2064

術後合併症は、コントロール群で菌血症が 1 例と、肺水腫および敗血症が 1 例ずつ見られた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Sachi Ohno, Masaaki Miyata, Atsushi Kohjitani, Akina Tohya, Mitsuru Ohishi & Kazuna Sugiyama. Associations between blood pressure responses to acute stress and impaired renal function and serum uric acid level. Clinical and Experimental Hypertension. Volume 37, 656-660. 2016. 査読あり

梶山 加綱, 真鍋 庸三, 大野 幸, 遠矢 明菜, 是枝 清孝, 千堂 良造, 山下 薫, 糀谷 淳. 鹿児島大学病院歯科診療棟における 20 年間の異物誤嚥誤飲症例の検討. 日本歯科麻酔学会雑誌 44(1) 1-8. 2016. 査読あり

〔学会発表〕(計 3 件)

糀谷 淳, 大野 幸, 遠矢 明菜, 山下 薫, 真鍋 庸三, 杉村 光隆. 左室拡張機能と加速度脈波パラメータ群の関係について. 第 44 回日本歯科麻酔学会総会. 2016 年 10 月 29 日. 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)

遠矢 明菜, 真鍋 庸三, 岩本 繁, 大野 幸, 糀谷 淳, 杉村 光隆. ロクロニウムを希釈することによる血管痛減少効果. 第 44 回日本歯科麻酔学会総会 2016 年 10 月 29 日. 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)

大野 幸, 糀谷 淳, 遠矢 明菜, 梶山 加綱. 手術後の血管内皮機能の回復は、糖尿病、肥満および高尿酸血症で障害される. 第 43 回日本歯科麻酔学会総会. 2015 年 10 月 31 日. 学術総合センター(東京都千代田区)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://w3.hal.kagoshima-u.ac.jp/dental/masui/>

6．研究組織

(1)研究代表者

遠矢 明菜 (TOYA, Akina)

鹿児島大学・医歯学域附属病院・助教

研究者番号：80593649

(2)研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3)連携研究者

なし ()

研究者番号：

(4)研究協力者

なし ()