

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11045

研究課題名（和文）ウサギのシバリングに各種薬剤（アミノ酸、Mg、アセトアミノフェン）が及ぼす影響

研究課題名（英文）Effects of drugs (amino acid, Mg, acetaminofen) on the shivering thresholds in rabbits.

研究代表者

松川 隆 (MATSUKAWA, Takashi)

山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究者番号：80209519

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：手術中の低体温はしばしば経験し、その結果、麻酔覚醒後にシバリングが惹起され得る。シバリングにより患者の不快感、酸素消費量増大といった副作用が生じ得る。今回の研究により、ウサギのシバリングの閾値温度がアミノ酸、Mgにある程度低下する、すなわち両薬剤投与によりシバリングが防止し得る傾向が示唆された。これをヒトの臨床に応用出来る可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

シバリングが発生すると、患者の生命予後にも重大な危険性が増加する可能性がある。周術期に投与される機会の多い薬剤と体温調節性シバリングとの関係を研究調査し、手術期（とくに術後）の合併症として出現するシバリングの発生を防ぎ得ることが判明し、臨床応用への展開が大いに期待される。

研究成果の概要（英文）：We often observe the intraoperative hypothermia, which can induce patient's shivering. Shivering might be the cause of patient's discomfort and hypoxemia. We experienced the effect of drugs (amino acid, Mg) on the shivering threshold in rabbits. We observed the Amino acid, and Mg have a tendency of decreasing the shivering threshold. These results can be applied to the safe temperature management of patients perioperatively.

研究分野：麻酔科学

キーワード：体温 体温調節機構 シバリング アミノ酸 マグネシウム 閾値温度

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在の日本の手術現場において、患者の高齢化が進み、また医療内容は高度化・専門化の進行によって長時間に及ぶ手術の症例数も増加している。この背景により、患者の手術中における体温の低下は避けられない状況にあり、各病院においても、その対応が必須の懸案事項として存在しており、手術中の患者が大きな合併症を引き起こす危険因子の一つとして挙げられている。また、患者の手術中の低体温が引き起こす様々な病態により、入院日数の増加、投薬量の増大や、国民医療費の増大、生存率の低下といった多種多様な悪影響を及ぼすなど、社会的・医療的に根本的で、深刻な問題の一つとされている。^{1) 2)}

我々の研究室では基礎的研究として、ウサギを用いて人間と同様の全身麻酔管理下における各種薬剤や吸入麻酔薬の体温調節反応・体温管理に及ぼす影響を広汎に研究してきた。その結果これまでに以下のことが判明している。

- (1) 吸入麻酔薬が濃度依存的にシバリングを抑制すること。^{3) 4)}
- (2) 低酸素症がシバリング閾値を下げること。⁵⁾
- (3) 亜酸化窒素によるシバリング閾値の低下がイソフルランによるものより小さいこと。
- (4) ドキソプラムが濃度依存的にシバリング閾値を低下させること。⁷⁾
- (5) 等容性血液希釈がシバリング閾値を低下させること。⁸⁾
- (6) 新薬 JM - 1232(-)は低濃度 ($0.01\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) ではシバリング閾値温度の低下はヒトにおけるミダゾラム前投薬の影響と同様程度だが、その 10 倍量ではかなりの程度シバリング閾値を低下させ治療的低体温の導入を容易にする可能性があると考えられること。⁹⁾
- (7) 低血糖がシバリング閾値を低下させること。¹⁰⁾

一方、周術期(特に術後)のアミノ酸投与により低体温が予防され、末梢血管収縮の閾値温度が上昇することが示されている。^{10) 11)}しかし、アミノ酸とシバリングの閾値温度の関係は現在までに全く明らかにされていない。また、Mg(マグネシウム)がシバリング閾値に影響があるという報告¹²⁾が認められるが、用量的な検討は未だ行われていない。周術期疼痛管理に頻用されているアセトアミノフェンに関しては、シバリングに及ぼす影響についての検討は全くなされていない。

2. 研究の目的

手術中の体温は低下することが多く、術後の患者でシバリングが認められることがある。その結果、酸素消費量が増大し、主要臓器への酸素不足から心筋梗塞、脳梗塞、創傷治癒遅延などが発生し易くなり、頭蓋内圧、眼圧、胸腔内圧、腹腔内圧が上昇し、皮膚緊張による創痛悪化、末梢の血流障害・代謝性アシドーシスの進行など患者にとって重大な合併症が起こり得る。

麻酔中のアミノ酸投与により周術期の体温低下が防止出来ることが知られているが、シバリングに対する影響に関する検討は無い。我々は、ウサギにおいて、アミノ酸投与により体温調節性シバリングの予防に及ぼす影響について、世界で初めて検討する。更に、日常診療で使用される薬剤(マグネシウム、アセトアミノフェン)のシバリング閾値温度への影響についても検討する。

今回、この完全に確立された実験系において、通常の臨床上で使用されているアミノ酸、Mg(マグネシウム)、アセトアミノフェンをウサギに持続投与し、体温調節性シバリング閾値温度の変化を比較検討することにより、臨床に十分応用可能な基礎的データを収集した

いと考えている。基礎的体温測定と臨床麻酔薬との併用を実験している施設は国内において、我々の研究室が唯一の存在である。現在までに多くの体温における基礎的データや考察や検証を研究代表者の松川等が発表してきている^{3)~9)}。周術期に投与される薬剤と体温調節性シバリングの閾値温度を調べることにより新しい考察が行える可能性が高く、臨床的にも興味深い知見・結果が得られると考えられる。临床上比較的良好に使用されるアミノ酸、Mg(マグネシウム)、アセトアミノフェンを用いて研究する。アミノ酸を麻酔中に患者に投与すると体温低下防止作用があることは広く認められている。しかし、アミノ酸のシバリング閾値温度への影響については全く解明されていない。Mg(マグネシウム)のシバリング閾値温度への用量的な検討は临床上も応用可能である。更に、アセトアミノフェンの体温調節機構への影響について世界で初めて検討を行う。

3. 研究の方法

研究準備

- ・環境温は 24℃ に維持する。
- ・体温の日内変動の影響を除外するため、準備は 10 時頃に始める。
- ・ウサギに酸素・亜酸化窒素・イソフルランを吸入させ、自発呼吸下に気管挿管する。その後、末梢静脈にカテーテルを挿入する。ここより維持輸液を行い各種薬剤を投与する。強制的に体温をコントロールする為のカテーテルを直腸内に挿入する。保温しながら、リドカインにて局所麻酔後、皮膚を切開して大腿動脈を露出し確保する。大腿動脈にカテーテルを挿入し、血圧・心拍数を測定する。適宜、血液ガスデータを測定する。ウサギをシバリング観察用の箱にゆるく固定する。食道・皮膚・直腸に温度センサを留置し、体温測定を行う。Bispectral Index(BIS)センサを装着し、BIS をモニタする。
- ・自発呼吸下に、循環動態・体温(ウサギの正常体温 39.0℃)が安定するまで安静を保つ。

研究

- ・体温の日内変動の影響を除外するため、13 時頃より、亜酸化窒素の投与を中止し、酸素・(窒素)・イソフルラン 0.2MAC (minimum alveolar anesthetic concentration) にて麻酔を 30 分維持する。
- ・投与前データ(血圧・心拍数・呼吸数・体温・BIS 値・血液ガスデータ)を取る。
- ・研究協力者の岩下は各種薬剤の投与の調節を行う。
- ・投与の薬剤の効果が一定となったと考えられるまで十分に安静を保ち、冷却前データ(血圧・心拍数・呼吸数・体温・BIS 値・血液ガスデータ)を取る。
- ・直腸内に留置したカテーテルに冷水を流して体温を強制的に低下させる。
- ・研究代表者の松川は直視下でシバリングの発生を観察する。
- ・発生時のデータ(血圧・心拍数・呼吸数・体温・BIS 値・血液ガスデータ)を取る。
- ・34℃ まで体温を低下させてもシバリングが発生しなかった場合には、34℃ において各種データ(血圧・心拍数・呼吸数・体温・BIS 値・血液ガスデータ)を取り、実験を終了とする。

役割の分担

- ・研究代表者(松川)、研究協力者(岩下)、研究協力者(正宗)は共同で研究準備を行う。
- ・岩下は、各種薬剤投与の調節を行い、松川に見えないようにする。コントロールの場合も生食を持続静注することでウサギにどの薬剤が投与されているのかは松川にはわからないようにする。

- ・ 松川は、シバリングの発生を観察し、全体の統括をする。
- ・ 正宗は、各時点での血圧・心拍数・呼吸数・体温・BIS値・血液ガスデータ)の測定を行う。

(1) アミノ酸を濃度の違いにより以下の2条件下でシバリングの発生閾値を調べる。

生食を持続投与する(コントロール群)。

アミノ酸を 8ml/kg/h で持続投与する。

の2群間で、シバリング閾値温度の比較検討を行う。

各群に割り当てるウサギは12羽ずつとする。

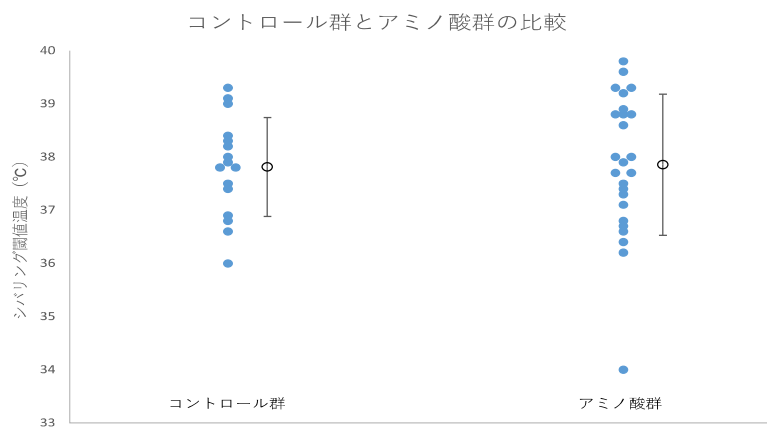
(2) Mg(マグネシウム)を濃度の違いにより以下の2条件下でシバリングの発生閾値を調べる。

生食を持続投与する(コントロール群)。

Mg を 51.7ml/kg/h で持続投与する。

4. 研究成果

(1) アミノ酸



正規性の検定を行い正規分布と見なせる。

コントロール群 p-value = 0.976、投与群 p-value = 0.8522

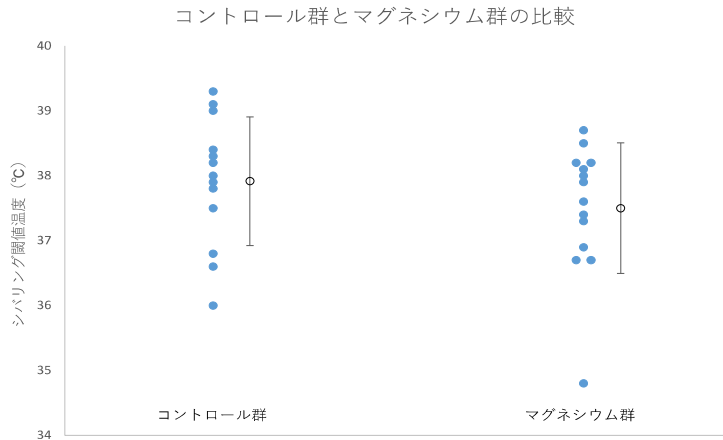
シバリング閾値温度に有意差は認められなかった

コントロール群 37.8 ± 0.9

投与群 37.9 ± 1.3

と、投与群の方が低下傾向はあったが有意差は認められなかった。

(2) Mg



正規性の検定を行い正規分布と見なせる。

コントロール群 p-value = 0.907、投与群 p-value = 0.8923

シバリング閾値温度に関しては、

コントロール群 37.9 ± 1.0

投与群 37.5 ± 1.0

と、投与群の方が低下傾向はあったが有意差は認められなかった。

【引用文献】

- 1) Kurz, et al. N Engl J Med 1996; 334 :1209-15
- 2) Sessler DI. N Engl J Med 1997; 336 ;1730-37
- 3) Matsukawa T, et al. J Anesth 1994;8:311-5
- 4) Hanagata K, et al. Anesth Analg 1995;81:581-4
- 5) Iwashita H, et al. Anesth Analg 1998;87:1408-11
- 6) Imamura M, et al. Br J Anaesth 2003;90:88-90
- 7) Okuyama K, et al. Anesth Analg 2003;97:759-62
- 8) Imai Y, et al. Eur J Anaesth 2008;25:450-3
- 9) Masamune T, et al. Anesth Analg 2009; 109:96-100
- 10) Ino H, et al. Anesth Analg 2015;121:525-312
- 11) Sellden E, et al. Br J Anaesth. 1996 76:227-34
- 12) Nakajima Y, et al. Anesthesiology 2004; 100:634-639

5. 学会発表（応募）

- (1) 上田健太、和田啓一、岩下博宣、松川 隆
『ウサギのシバリング閾値温度に対するトラベルミン®の影響』
日本麻酔学会学術集会、2018、横浜
- (2) 上田健太、和田啓一、岩下博宣、松川 隆
『ノイロトロピン®投与によってシバリングは抑制されるのか？』
日本麻酔学会学術集会、2019、神戸
- (3) 上田健太、室谷健司、和田啓一、岩下博宣、松川 隆
『アミノ酸、Mg のシバリング閾値温度への影響について』
日本臨床麻酔学会、2020、松江

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	岩下 博宣 (IWASHITA Hi ronobu) (10232670)	山梨大学・大学院研究部・助教 (13501)	