

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 29 日現在

機関番号：32710

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463156

研究課題名(和文) 口腔外科手術が及ぼすストレスに対する術前経口体液管理療法の開発

研究課題名(英文) Investigation of preoperative oral rehydration solutions to prevent perioperative stress for oral maxillofacial surgery

研究代表者

笹尾 真美 (SASAO, Mami)

鶴見大学・歯学部・助教

研究者番号：00205832

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：術前経口補水液の周術期ストレスに対する効果について、下顎後退術待機患者を対象としてランダム化介入試を行った。術前2時間前までに指定飲料摂取を指示し、飲料によりORS群：2.5%炭水化物飲料のみ、HCHO群：術日朝に低浸透圧12.5%炭水化物飲料、MW群：ミネラルウォーターのみの3群に分け、血清d-ROMs(酸化ストレス)とBAP(抗酸化力)を測定した。結果、BAPは閉創時にORS群とHCHO群がMW群に対し高値を示した。d-ROMsは3群とも術中低下し、術後上昇した。本研究では、術前飲料に含有する低濃度炭水化物が、周術期の抗酸化力低下を予防することが示された。

研究成果の概要(英文)：The effects of preoperative oral rehydration solution on perioperative stress was investigated. A randomized intervention study was performed on elective sagittal splitting ramus osteotomy (SSRO) patients. The subjects were divided into 3 groups based on the preoperative solution they ingested: the ORS group, 2.5% carbohydrate beverage; the HCHO group, low-osmolarity 12.5% carbohydrate beverage; and the MW group, mineral water. The serum antioxidative activity (BAP) and oxidative stress (d-ROMs) levels were measured perioperatively. The values after wound closure were higher in the ORS than in the MW group, and the value after wound closure was higher in the HCHO than in the MW group. In the d-ROMs, no significant difference was noted among the 3 groups. In this study, it is indicated that a preoperative beverage containing low concentration carbohydrates prevents the reduction of antioxidative activity in the perioperative period of SSRO.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：術前経口補水療法 周術期ストレス 抗酸化作用 経口補水液 酸化ストレス

1. 研究開始当初の背景

これまで全身麻酔や静脈内鎮静法を予定する患者は、誤嚥や嘔吐による誤嚥性肺炎を予防する目的で、長時間の絶飲食を強いられていた。しかし、術前絶飲食は、脱水症を引き起こし、患者ストレスを増大させることが明らかになってきた¹⁾。

術前経口補水療法 preoperative oral rehydration therapy (PO-ORT) は輸液療法と同等の電解質を補給でき、糖質を含むことで速やかに消化管吸収するため、術前補水療法として注目されつつあり、術前絶飲食時間の短縮と患者ストレスの軽減を期待できる²⁾。研究開始時には、本邦の術前絶飲食についてのガイドライン(2012年)が公示され³⁾、手術入室2時間前までの清澄水経口摂取の安全性が示された。しかし、清澄水の成分についての詳細な説明はなく、口腔外科領域の手術における報告は含まれていなかった。

2. 研究の目的

PO-ORT で用いる経口補水液 oral rehydration solution (ORS)の炭水化物濃度は、小腸での水分吸収を担うナトリウム-ブドウ糖共輸送に適し、術前の脱水を予防する^{4, 5)}。さらに、術前絶飲食による口渴感や空腹感を軽減し、点滴による拘束を避け、患者の術前の精神的ストレス緩和に有効となり、術前2時間前までの摂取での安全性が示されている⁶⁾。そこで、術前経口補水液に含有する低容量の炭水化物の周術期酸化ストレスへの影響について検討した。

3. 研究の方法

本研究は鶴見大学歯学部倫理審査委員会の承認(1103)を得た後、臨床試験登録システム(UMIN-CTR)へ登録(UMIN000013554)し、本研究の主旨を患者本人および未成年の場合は保護者にも説明し、自由意思による研究協力への同意を得て行った。

対象は18~40歳のアメリカ麻酔学会が示す術前の全身状態の分類(ASA-PS) class 1

の下顎後退術 sagittal splitting ramus osteotomy(SSRO)待機患者とし、ランダム化介入試験を行った。術前夜夕食後から絶食、飲水は翌朝手術室入室2時間前までとし、指定飲料1500mLの摂取を指示した。



Fig.1 術前経口飲料摂取の流れ

飲料により ORS 群:2.5%炭水化物飲料(オーエスワン, 大塚製薬工場, 徳島), HCHO 群:前夜にスポーツ飲料(ポカリスエットイオンウォーター, (株)大塚製薬工場, 徳島)とミネラルウォーター, 入室直前に低浸透圧12.5%炭水化物飲料(preOp), MW 群:ミネラルウォーター(クリスタルガイザー, 大塚食品, 大阪)の3群に分けた(Fig.1)。ORS 群と HCHO 群の前夜からの炭水化物総摂取量はほぼ同量にした。

全身麻酔方法(プロポフォール, レミフェンタニルによる全静脈麻酔), 術中輸液, 術後鎮痛, 術後栄養は統一した。

水分バランスは、各採血前に体成分分析装置(In Body S10, InBody Co., Ltd., Tokyo, Japan)を用いて、生体電気インピーダンス法で細胞外水分比(基準=0.38)を測定した。

血清中の抗酸化力値(Biological Antioxidant Potential: BAP)と酸化ストレス値(Reactive Oxygen Metabolites derived compounds: d-ROMs)を、活性酸素・フリーラジカル自動測定装置(FRAS4, (株)ウイスマー, Tokyo)を用いて、入室前、両側下顎骨離断後(骨切り後)、閉創後、術後1日目、3日目、経口摂取開始翌日(経口摂取後)に測定し、同時に血漿コルチゾールも測定した。

統計学的検討は、Two-way Factorial Analysis of Variance (repeated or

unrepeated measurement) with Scheffe test を用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした.

4. 研究成果

対象は, ORS 群 8 名, HCHO 群 8 名, MW 群 9 名, 合計 25 名であった. 登録者 29 名中, 飲料摂取量不足 2 名, 術中麻酔薬の変更 1 名, 検体溶血 1 名の計 4 名を除外した. 3 群間の背景因子に差はなかった.

(1) 体液バランス (Fig 2)

体水分バランスを示す細胞外水分比は, 各測定値において統計学的には 3 群間に差はなかった. しかしながら, MW 群で術後 1 日目と 3 日目に入室時と比較して低下傾向がみられた. ORS 群と HCHO 群では電解質と炭水化物を摂取できるが, MW 群は軟水であり微量の電解質を含有するのみである. MW 群では, 電解質の不均衡を予防しにくいと考えられた.

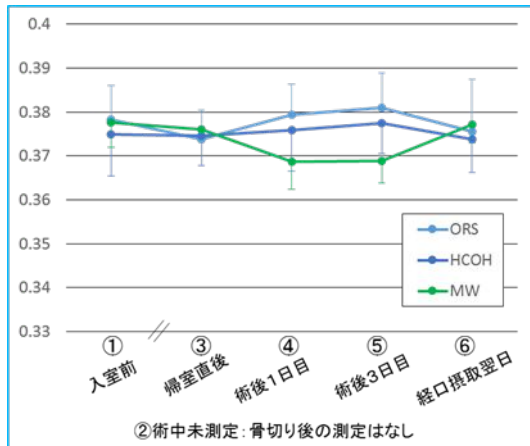


Fig.2 細胞外水分比の変化

(2) BAP (Fig.3)

抗酸化力の指標である BAP は, 3 群とも全測定値で最低適量値 2201 $\mu\text{g/L}$ 未満であり, 周術期の抗酸化力は低かった. 周術期ストレスによる抗酸化物質の消費と, 術中の麻酔薬や鎮痛薬による酸化ストレス産生抑制のために抗酸化物質が産生されず, 抗酸化力マーカーが低値を示したと推測される.

しかし, 入室前値に対して, ORS 群と HCHO 群は骨切り後値と閉創後値で低下し,

MW 群は閉創後値が低かった. MW 群に対して ORS 群は閉創後値と経口摂取後値で, HCHO 群は閉創後値で高値を示した. これらの結果より, 術前の低容量炭水化物摂取は術中の抗酸化力抑制を予防すると推測される.

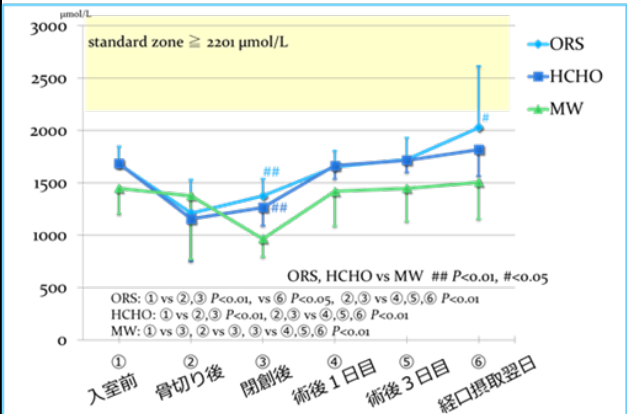


Fig.3 抗酸化力(BAP)の変化

しかしながら, 本研究からは抗酸化力を抑制する直接的誘因や術後へのアウトカムについては明らかではなく, 今後の検討課題と思われる.

(3) d-ROMs (Fig.4)

3 群とも入室前値から術後 1 日目値まで基準域値内に推移し, その後増加傾向を示した. 3 群間に差はなかった. SSRO の侵襲は大きいものではなく, 麻酔薬や鎮痛薬などのストレス抑制作用が酸化ストレスの産生を抑制した可能性が推測される.

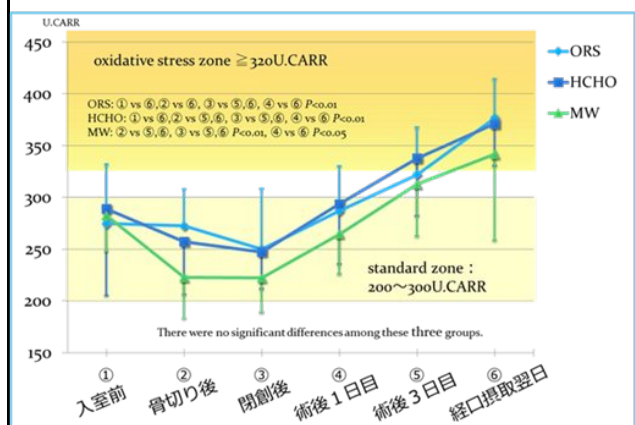


Fig.4 酸化ストレス(d-ROM)の変化

(5) コルチゾール(Fig 5)

周術期のストレスホルモンであるコルチ

ゾールは3群ともに同様に推移し、骨切り後と閉創時に最も低下した。麻酔薬や鎮痛薬の効果によりコルチゾールの分泌が抑制されたと考えられる。3群とも術後1日目に基準値に回復した。

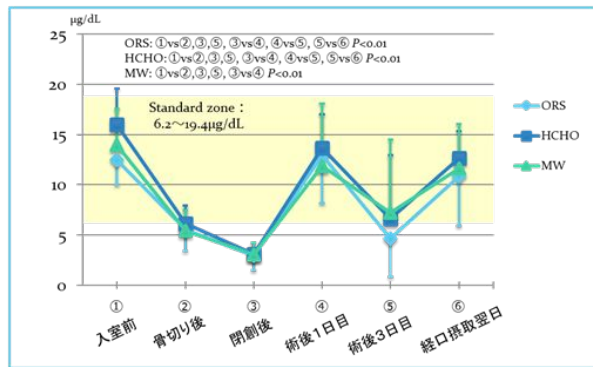


Fig. 5 コルチゾールの変化

麻酔薬として使用したプロポフォールは、スカベンジャーである α -tocopherol (vitamin E) と類似のフェノール骨格を持つことから抗酸化作用をもつといわれている^{7, 8)}。Tsuchiya M, et al⁷⁾ は、プロポフォールが血中の ascorbic acid により還元再生 redox cycle され、常に抗酸化作用を再生するという特性を有すことを報告している。

手術侵襲により分泌されるストレスホルモン（カテコールアミン、グルココルチコイド、グルカゴンなど）はタンパク質の異化を亢進する。Taniguchi H, et al⁹⁾ は、レミフェンタニルがこれらストレスホルモンの分泌を抑制し、術中の血糖値を良好に保つことができ、タンパク質の異化を抑制したことを報告している。

本研究では、術前の低容量炭水化物の経口摂取は、術中の抗酸化力低下を予防することを示した。しかしながら、SSRO の侵襲は大きなものではなく、麻酔薬や鎮痛薬により周術期ストレスは抑制されたと考えられる。

いずれにしても、本研究は単施設における期間の限られた小規模研究であり、結果に限界があった。

< 引用文献 >

- 1) Shime N, Ono A, Chihara E, Tanaka Y: Current practice of preoperative fasting: a nationwide survey in Japanese anesthesia-teaching hospitals, *J Anesth*, 19(3), 2005, 187-92
- 2) Taniguchi H, Sasaki T, Fujita H, Takamori M, Kawasaki R, Momiyama Y, Takano O, Shibata T, Goto T: Preoperative fluid and electrolyte management with oral rehydration therapy, *J Anesth*, 23, 2009, 222-229
- 3) 術前飲食ガイドライン
<http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/kangae2.pdf>
- 4) Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'Sullivan G, Søreide E, Spies C, in't Veld B; European Society of Anaesthesiology: Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology, *Eur J Anaesthesiol*, 28(8), 2011, 556-69
- 5) Taniguchi H, Sasaki T, Fujita H. Preoperative management of surgical patients by "Shortened fasting time": a study on the amount of total body water by multi-frequency impedance method, *Int J Med Sci*, 9(7), 2012, 567-74
- 6) Ito K, Fukuyama T, Sasabuchi Y, Yasuda H, Suzuki N, Hinenoya H, Kim C, Sanui M, Taniguchi H, Miyao H, Seo N, Takeuchi M, Iwao Y, Sakamoto A, Fujita Y, Suzuki T: Safety and efficacy of oral rehydration therapy until 2 h before surgery: a multicenter randomized controlled trial, *J Anesth*, 26(1), 2012, 20-7
- 7) Tsuchiya M, Asada A, Kasahara E, Sato EF, Shindo M, Inoue M: Antioxidant protection of propofol and its recycling in erythrocyte membranes, *Am J Respir Crit*

Care Med, 163, 2002, 26-31

8) Tsuchiya M, Sato F E, Inoue M, Asada A: Open abdominal surgery increases intraoperative oxidative stress: Can it be prevented?, Anesth Analg, 107, 2008, 0946-52

9) Taniguchi H, Sasaki T, Fujita H, Takano O, Hayashi T, Cho H, Yoshikawa T, Tuburaya A: The effects of intraoperative use of high-dose remifentanyl on postoperative insulin resistance and muscle protein catabolism: A randomized controlled study, Int J Med Sci, 10(9), 2013, 1099-1107

5. 主な発表論文等

[学会発表](計4件)

笹尾真美, 谷口英喜, 山本 徹, 曾我部 健, 中川文雄, 市川由香, 鈴木将之, 野口いづみ, 河原 博: 術前低炭水化物含有臨床の摂取は, 下顎後退術周術期における抗酸化力の低下を予防する, 日本歯科麻酔学会, 2015年10月31~11月1日, 学術総合センター(東京都千代田区)

笹尾真美, 谷口英喜, 山本 徹, 鈴木将之, 野口いづみ, 河原 博: 低濃度炭水化物含有飲料による周術期ストレス抑制の試み, 日本臨床麻酔学会, 2015年10月21~23日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

Mami Sasao-Takano, Hideki Taniguchi, Toru Yamamoto, Kaoru Ashigaki-Sogabe, Masayuki Suzuki, Izumi Noguchi, Hiroshi Kawahara: Can low carbohydrate preoperative oral rehydration solution reduce the perioperative stress in patients undergoing SSRO?, IFDAS2015, 2015年10月8~10日, Intercontinental Hotel Berlin (Berlin, Germany)

笹尾真美, 谷口英喜, 山本徹, 野口いづみ, 河原 博: 術前に摂取する炭水化物濃度がインスリン抵抗性に与える影響の検討, 日本臨

床麻酔学会, 2014年11月1~3日, グランドプリンスホテル新高輪(東京都品川区)

[その他]

[学会学術教育研修会講演](計1件)

笹尾真美: 口腔外科で始めた petite ERAS: 術前経口補水療法, 日本有病者歯科医療学会, 2016年3月5日, タワーホール船越(東京都江戸川区)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

笹尾 真美 (SASASO, Mami)

鶴見大学・歯学部・助教

研究者番号: 00205832

(2) 研究分担者

野口 いづみ (NOGUCHI, Izumi)

鶴見大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号: 60103545

谷口 英喜 (TANIGUCHI, Hideki)

神奈川県立保健福祉大学・保健福祉学部・教授

研究者番号: 60305456