

平成 30 年 5 月 29 日現在

機関番号：32703

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25463133

研究課題名(和文) 乳幼児の周術期における糖脂質代謝の改善に関する研究

研究課題名(英文) The glucose- lipid metabolism of infants and children during perisurgical period

研究代表者

森本 佳成 (MORIMOTO, Yoshinari)

神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：00264870

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：乳幼児の周術期に「術前絶飲絶食ガイドライン」に即した術前経口摂取制限を行い、さらに術中にブドウ糖を含有した輸液を行い、乳幼児の周術期の糖脂質代謝および栄養に関連する指標を測定した。また、術前に生体インピーダンス(BIA)法による体組成測定を行い、術中の測定値と比較した。その結果、周術期の水分量および安静時代謝率は安定していた。入室時にはすでにケトン体値は大幅に上昇していることが判明した。また、ブドウ糖輸液を行っても、2時間後にはケトン体値および遊離脂肪酸値はさらに上昇した。血糖値も過剰に上昇しているため、乳幼児の周術期ではブドウ糖の投与方法および量の再検討を要する。

研究成果の概要(英文)： We investigated the effects of preoperative oral liquid intake with intraoperative glucose administration on the catabolism during anesthesia in infants and children. Then, the intraoperative bioelectrical impedance analysis (BIA) values was compared with preoperative values. Participants were allowed to consume formula by 6 hours or glucose solution by 2 hours before surgery. The resting metabolic rate (RMR) and total body water (TBW) were not significantly different between preoperative values and intraoperative values.

Participants had high blood ketone body values at entering the operating room; and ketone body, free fatty acid and blood glucose became higher after 2 hours. The retinol binding protein was low at entering operating room. Preoperative oral liquid intake with intraoperative glucose administration appears not to be able to suppress catabolism. Further study of glucose administration around surgical period for infants and children should be re-discussed.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：糖脂質代謝 術前絶飲絶食 ケトン体 ブドウ糖 体組成 遊離脂肪酸 レチノール結合蛋白 レプチン

1. 研究開始当初の背景

(1)一般に生理的な状態では、ブドウ糖と脂肪酸は、体の主なエネルギー源となる。しかし、絶飲絶食や激しい運動後では、ブドウ糖の摂取不足により、貯蔵されたグリコーゲンが利用され、異化を受けてブドウ糖を産生する(糖新生)。さらに、これら貯蔵グリコーゲンが利用された後は、脂質の動員が加速し、肝臓において脂肪酸の酸化によってケトン体(β-ヒドロキシ酪酸およびアセト酢酸)が産生され、脳や末梢組織においてエネルギー源として利用される。しかし、この状態が持続すると、ケトン体濃度は過度に上昇しケトアシドーシスをきたし、さらには、これら代謝が悪化してケトアシドーシスをきたす危険性が生じる。

(2)周術期の低血糖は、交感神経系や下垂体-副腎系反応を活性化し、脂質や蛋白質の異化を促進する。さらに、術前の絶飲絶食やブドウ糖を含まない輸液により、脂質や蛋白質の分解は促進され、肝臓におけるグリコーゲンの貯蔵量が減少する

(3)小児では、長時間の絶飲絶食は低血糖をきたす危険性があるため、術前の絶飲絶食時間は成人に比較して短く設定されている。7歳未満の乳児や小児では、貯蔵グリコーゲン量が少ないため、長時間の絶飲絶食による低血糖により早期に脂質動員がおこり、ケトン体産生が増加し、ケトアシドーシスの危険性が増加するとの報告がある。しかし、4歳以上の小児では十分な量のグリコーゲンが貯蔵されているため、通常の術前絶飲絶食を行い、術中はブドウ糖を含まない輸液を行ってもケトン体産生は見られないことから、ブドウ糖投与の必要性はないとの報告もあり、意見の一致はみられていない。一方、11ヶ月未満の乳児ではグリコーゲンの貯蔵量が少ないため、ブドウ糖を含む輸液を行わないと、ケトン体産生が亢進すると報告されている。

(4)現在、広く普及している日本または米国麻酔科学会「術前の絶飲絶食ガイドライン」では、人

工乳は麻酔導入6時間前まで、母乳は4時間前まで、清澄水は2時間前まで許可されている。しかし、これは血糖値の推移(低血糖を防止する)を基に作成されたもので、糖脂質代謝はまったく考慮されていない。

(5)口腔外科領域における乳幼児の手術としては、3ヶ月時に口唇形成術、10~20ヶ月時に口蓋形成術を行うことが多い。われわれの過去の報告では、これらの時期の乳幼児の手術時に、米国麻酔科学会の「小児術前の絶飲絶食ガイドライン」に基づき術前飲水制限を行い、血中ケトン体量を測定すると、血中ケトン体量の異常上昇した割合は、3ヶ月児では1.8%とほとんどみられなかったのに対し、10~20ヶ月児では36%の患児にケトン体の異常上昇がみられ、特に午後の麻酔症例では51%の発生率であった。ただし、10~20ヶ月児に、ケトン体の異常上昇した割合が高い原因については過去に報告はなく、解明されていない問題である。また、ケトン体産生を抑制する方法についても、まったく検討されていないのが現状である。

2. 研究の目的

(1)本研究では、乳幼児の周術期に、日本麻酔科学会のガイドラインが定める術前絶飲絶食を行い、Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)法(ボディコンポジションアナライザーBioScan 920-systemを使用)を用いて乳幼児の体水分量や蛋白質量、筋肉量、グリコーゲン量、体脂肪率などを測定するとともに、血液中の代謝や栄養の指標となる項目[ケトン体、遊離脂肪酸、rapid turnover protein (RTP; レチノール結合蛋白)、レプチン]を測定した。

3. 研究の方法

(1)本研究計画は、大阪大学大学院歯学研究科および神奈川歯科大学大学院歯学研究科の倫理審査委員会にて承認を受けた。患児の保護者に対して研究内容を説明し、書面にて同意を得た。

対象患者は口腔外科手術を受ける3か月～4歳の乳幼児である。

(2) 研究方法は、全身麻酔前日に、対象患児に BioScan 920- system の電極を貼付し、体成分の測定を行った。術前の絶飲食は、日本麻酔科学会のガイドラインが定める術前絶飲絶食(人工乳は麻酔導入6時間前まで、清澄水は2時間前まで許可)を行った。手術室入室後、24G 留置針にて静脈穿刺し1回目の採血を行った。その後、2.6%ブドウ糖液にて輸液を開始した。

(3) 麻酔はチアミラル 5mg/kg、ロクロニウム臭化物 0.8mg/kg にて急速導入後、酸素・3%セボフルランにてマスク換気を行った。入眠直後に BioScan 920- system の電極を貼付し、1回目の体組成分析を行った(M1)。輸液は2.6%ブドウ糖輸液 6～8mL/kg/h を行った。その後、気管挿管を含め通常の麻酔管理を行い、麻酔導入2時間後に2回目の体組成分析および採血を行った(M2)。

(4) 測定項目は以下のとおりである。

・患者背景の調査項目

月齢、身長、体重、Kaup 指数、飲水量、飲水時間(最終飲水から手術室入室までの時間)

・BIA 法による体内成分の測定項目

蛋白質量、筋肉量、グリコーゲン量、体脂肪率、安静時代謝率、細胞外液量、細胞内液量、総水分量、ECM/BCM、位相角(フェースアングル: 50Hz、200Hz)

・血液測定項目

ケトン体(β-ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸)、遊離脂肪酸(FFA)、rapid turnover protein(RTP; レチノール結合蛋白)、血糖、レプチン

* rapid turnover protein (RTP) は、血中半減期が短い動的栄養状態指標(半減期 8～12 時間)で、短期間の栄養状態の変化を反映する。

(5) データ表示

データ表示は平均±標準偏差で行った。BIA 測定値は、患児によって術前の測定値が異なるため、術前値に対する変化率で比較した。

4. 研究成果

(1) 患児の月齢は平均 20.5 ± 20.4 ヶ月、身長は平均 80.0 ± 19.8 cm、体重は平均 11.0 ± 4.4 kg、Kaup 指数は平均 16.8 ± 1.5 であった。飲水量は平均 173.0 ± 79.6 mL、飲水時間は 375.0 ± 277.7 分であった。

(2) 体組成分析では、総水分量、細胞外液量、細胞内液量はともに術前値に比較して維持されており、脱水傾向はみられなかった。また、安静時代謝率も維持されていた。一方、体脂肪率、筋肉量、蛋白量、グリコーゲン量は M1 に比較して M2 で大幅に増加していた。細胞活性を反映する ECM/BCM は麻酔開始前(M1)には術前値よりもわずかに減少し、M2 では大幅に減少していた。位相角(50Hz、200Hz)は、M1 に比較して M2 で大幅に増加がみられた(表1)。

(3) 血液指標では、麻酔開始前にすでに総ケトン体量は基準値よりも大幅に上昇し、分画もそれぞれ高値を示した。遊離脂肪酸量は正常値を示した。2時間後では、ブドウ糖負荷により血糖値は大幅に上昇したが、ケトン体量および遊離脂肪酸量も増加した。ケトン体のうち ヒドロキシ酪酸およびアセト酢酸も、術中ともに増加した。一方、レチノール結合蛋白(rapid turnover protein)は入室時に正常値下限を下回っていたが、レプチンは入室時に正常範囲を維持していた(表2)。

表1 . BIA 測定値の変化率 (%)

| | 麻酔前(M1) | 2時間後(M2) |
|-----------|--------------|----------------|
| 安静時代謝率 | 0.64 ± 1.47 | 3.69 ± 2.40 |
| 総水分量 | 1.0 ± 2.8 | 15.0 ± 5.3 |
| 細胞外液量 | 0.51 ± 2.45 | -0.18 ± 7.34 |
| 細胞内液量 | 0.09 ± 2.11 | 3.75 ± 5.46 |
| 体脂肪率 | -8.7 ± 28.7 | 25.2 ± 104.0 |
| 筋肉量 | 1.48 ± 7.43 | 30.4 ± 18.6 |
| 蛋白量 | 1.28 ± 7.02 | 29.9 ± 18.6 |
| グリコーゲン量 | 1.97 ± 8.21 | 31.45 ± 20.05 |
| ECM/BCM | -0.56 ± 9.20 | -23.72 ± 16.85 |
| 位相角 50Hz | 1.5 ± 16.6 | 53.5 ± 43.5 |
| 位相角 200Hz | 8.3 ± 9.9 | 13.4 ± 31.5 |

2 . 血液検査値の変化

| 項目 【基準値】 | 2時間後 (M2) | |
|----------------------------|---------------|----------------|
| | 麻酔前 (M1) | |
| 総ケトン体(μmol/L) 【26-122】 | 260.3 ± 144.2 | 1029.0 ± 718.5 |
| アセト酢酸(μmol/L) 【13-69】 | 50.7 ± 31.7 | 177.0 ± 117.6 |
| ヒドロキシ酪酸(μmol/L) 【<76】 | 209.7 ± 121.5 | 852.0 ± 606.0 |
| 遊離脂肪酸(mEq/L) 【0.1-0.9】 | 0.66 ± 0.24 | 1.10 ± 0.24 |
| レチノール結合蛋白(mg/dL) 【2.7-6.0】 | 1.73 ± 0.21 | |
| レプチン(ng/mL) | 5.37 ± 2.80 | |
| 血糖値(g/dL) | 82.3 ± 11.2 | 183.0 ± 28.2 |

(4) 「術前絶飲絶食ガイドライン」に即した術前の飲水および術中の適切なブドウ糖投与により、水分量は維持され、さらに麻酔管理も適切であったため安静時代謝率は安定しており、本研究結果

は、脱水や代謝亢進により異化代謝が亢進した結果ではないと考えられた。一方、細胞活性を反映する ECM/BCM は M1 よりも M2 では大幅に減少し、位相角 (50Hz、200Hz) は、M1 よりも M2 で大幅に増加がみられた。体細胞量 (Body cell mass ; BCM) は体組成の細胞レベルの成分であり、体蛋白質と細胞内水分の総和であり、身体が活発に新陳代謝する部分としてみなすことができる。多くが骨格筋によって占められており、水分などの影響を比較的受けにくい栄養指標とされている。しかし、体重が重いとその値も上昇するため、骨格筋量が減少している患者でも低値が見えにくい場合がある。そのため細胞外質量 (Extracellular mass) で補正することが勧められており、ECM/BCM 比が低いほど栄養状態がよいとされる。位相角 (Phase angle) は、「レジスタンス (脂質成分など細胞内外の抵抗) とリアクタンス (細胞膜に特有の抵抗) の比を角度で表したものである。具体的には、リアクタンスをレジスタンスで除したアークタングェント (arctangent) の値であり、90 度から 0 度の値を得ることになる。位相角は細胞あるいは細胞膜の状態と関係が深く、体細胞量とは直接的に相関を示す。死んだ細胞が増加した場合や細胞透過性が低下した場合には低値を、健康な細胞が多い場合には高値を示す。したがって、ECM/BCM 比の減少および位相角の上昇は、術中のブドウ投与により体細胞が活性化された可能性が高く、術中のブドウ投与の有効性が明らかになった。

一方で、体脂肪率、筋肉量、蛋白量、グリコーゲン量は M1 に比較して M2 で大幅に増加していた。これらの項目は輸液による水分量増加により測定値が大いに影響を受けることから、本研究では比較の対象から除外した方がよいと考えられた。

(5) 糖脂質代謝については、麻酔開始前にはすでにケトン体値は分画を含め大幅に上昇していることが判明した。これは、「術前絶飲絶食ガイドライン」に即した術前の飲水を行っても、乳幼児

では正常な代謝を確保するのが困難であると考えられた。また、ブドウ糖輸液を行っても、2時間後にはケトン体値および遊離脂肪酸値はさらに上昇した。これはブドウ糖を投与してもそれを有効に利用するには2時間では短く、さらに長い時間がかかると考えるべきである。麻酔開始前にはレチノール結合蛋白も低値を示し、術前の飲水によっても栄養指標も低下していることが判明した。したがって、血糖値も過剰に上昇しているため、乳幼児の周術期ではブドウ糖の投与方法および投与量の再検討を行う必要があると考えられた。

<引用文献>

1 . Morimoto Y, Sugimura M, Hanamoto H, Niwa H: Risk factors for hyperketonemia in cleft lip and palate infants during general anesthesia. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 70: 1449-1455, 2012

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文]

なし

[学会発表](計1件)

衣川智子、森本佳成、横江千寿子、丹羽 均：周術期における乳幼児の糖脂質代謝指標の測定．第45回日本歯科麻酔学会総会・学術集会（2017年）

[図書]

なし

[産業財産権]

なし

[その他]

なし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

森本 佳成 (MORIMOTO, Yoshinari)

神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：00264870

(2) 研究分担者

丹羽 均 (NIWA, Hitoshi)

大阪大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：30218250