

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 4 日現在

機関番号：13501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791692

研究課題名（和文） 血糖値が体温調節性シバリングに与える影響についての研究

研究課題名（英文） The Effect of Blood Glucose Levels on the Shivering Threshold in Rabbits.

研究代表者

正宗 大士（MASAMUNE TAISHI）

山梨大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40324199

研究成果の概要（和文）：遺伝子組み換えヒトインスリン（ヒューマリンR注100単位/mL）とブドウ糖液を用いてウサギの血糖値を調節し、シバリング閾値温度（Shivering Threshold：ST）の変化を比較検討したところ、ウサギにおいて、高血糖はSTを上昇させ、低血糖はSTを低下させた。グルコース負荷による一過性の高血糖状態がサイトカインの産生を促進させPGE2の産生を促進し体温のセットポイントを上昇させシバリング閾値温度を上昇させたのではないかと推察された。また、低血糖状態が体温調節ニューロンの活動を調節し、シバリング閾値温度を低下させたものと推測された。

研究成果の概要（英文）：We evaluated the effect of blood glucose concentration on the shivering threshold in rabbits. The shivering threshold was linearly related to blood glucose concentration in rabbits. While shivering was the only thermoregulatory defense evaluated in this study, thresholds for vasoconstriction and sweating/panting usually change synchronously. To the extent that humans respond similarly, hyperglycemia may increase the sweating threshold and thus facilitate hyperthermia. And these data support the theory that hypoglycemia contributes to hypothermia, and that exertional hypothermia may result from concomitant hypoglycemia.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：周術期管理学・体温・血糖・シバリング

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

齡化が進み、また医療内容は高度化・専門化の進行にて長時間に渡る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、手術中の患者の危険因子の一つとして、大きな合併症を引き起こす原因として、あげられている。また、患者の手術中の低体温が引き起こすさまざまな病態により、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さまざま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。

(Kurz, et al. N Engl J Med 1996: 334 1209-15)

(Sessler DI. N Engl J Med 1997: 336 1730-37)

我々の研究室では基礎研究として、ウサギを用いて人間と同様の麻酔管理下における各種薬剤や吸入麻酔剤の体温管理における影響を広くに研究してきている。その結果これまでに以下のことがわかってきている。吸入麻酔薬が濃度依存性にシバリングを抑制すること、低酸素症がシバリング閾値を下げること、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、ドキシプラムが濃度依存性にシバリング閾値を低下させること、等容性血液希釈がシバリング閾値を低下させること、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た。

(Matsukawa T, et al. J Anesth 1994;8:311-5)

(Hanagata K, et al. Anesth Analg 1995;81:581-4)

(Iwashita H, et al. Anesth Analg 1998;87:1408-11)

(Imamura M, et al. Br J Anaesth 2003;90:88-90)

(Okuyama K, et al. Anesth Analg 2003;97:759-62)

(Imai Y, et al. Eur J Anaesth 2008;25:450-3)

(Masamune T, et al. Anesth Analg 2009; 109:96-100)

一方、糖尿病に代表される耐糖能異常はよくある合併症である。また、周術期は、手術侵襲や術前の絶食・脱水により耐糖能異常が起こりやすい。しかし、低血糖・正常血糖・高血糖とシバリングの閾値温度の関係は現在まで明らかにされていない。

今回、その実験系において、インスリンとブドウ糖をウサギに持続投与し低血糖・正常血糖・高血糖におけるシバリング閾値温度の変化を比較検討することで臨床に役立つデータを収集する。

2. 研究の目的

手術中の体温は低下することが多く、それにより、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やすくなり、頭蓋内圧、眼圧、胸腔内圧、腹腔内圧が上昇し、皮膚緊張により創痛が増加し、末梢の血流障害・代謝性アシドーシスが進行するなど患者にとって重大な合併症が起こりうる。

一方、糖尿病に代表される耐糖能異常はよくある合併症である。また、周術期は、手術侵襲や術前の絶食・脱水により耐糖能異常が起こりやすい。しかし、低血糖・正常血糖・

高血糖とシバリングの閾値温度の関係は現在まで明らかにされていない。

ウサギにおいて、ブドウ糖・インスリンを投与し、血糖を異なる状態にしたときのシバリングの閾値温度を調べ、シバリングに対する血糖の影響を調べる。

本研究を行うことで、シバリングの予防や起こったときの対処などを考え、ヒトに応用する。

3. 研究の方法

ウサギに下記に記した方法で麻酔下に実験準備のための施術をする。インスリン・ブドウ糖を持続投与し一定の血糖値にしたあと、直腸内に挿入した強制して体温をコントロールするためのカテーテルより冷水を流して体温を強制的に低下させる。体温を低下させていくとウサギの体温産生作用としてのシバリングが発生する。その前後における循環動態の変化、血液ガスデータ、乳酸値や血糖値などを測定する。シバリング閾値温度の変化について考察し、結果を学会や学術誌にて発表する。

(1) 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インスリン・ブドウ糖を投与する。

研究協力者にインスリン・ブドウ糖を持続投与することで一定の血糖値に調節してもらう（シバリング観察者にはどの群かわからなくするため）。

強制して体温をコントロールするためのカテーテルを直腸内に挿入する。

保温しながら、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・直腸に温度センサーを留置し、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℃）、血糖値が安定するまで安静を保つ。

(2) 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・イソフルラン0.2MAC (minimum alveolar anesthetic concentration) にて麻酔を30 分維持する。

冷却前データをとる。

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。

直視下でシバリングの発生を観察する。そこで発生時のデータをとる。

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は34℃でデータを取り終了とする。

(3) 統計学的処理

結果は分散分析と Student-Newman-Keuls test で統計処理した。

4. 研究成果

(1) 血糖値がシバリング閾値温度に与える影響(高血糖編)—ウサギでの研究—

ウサギを以下の3群に分け、シバリング閾値温度の比較検討を行った。C群：生食を持続投与し血糖値の調節は行わない。 IIT群

(強化インスリン療法群) : インスリンを持続投与し血糖値を60~100mg/dL以下とした。
 HG群 (高血糖群) : ブドウ糖を持続投与し血糖値を200~350mg/dLとした。

$\alpha = 0.05$ で標準偏差0.5、最小検出可能差0.8°Cを80%の検出力で見出すのに必要な標本サイズは9であり、各群ウサギ9羽を用いた。

シバリング時の血糖は、C群 : 159 ± 29 mg/dL、IIT群 : 88 ± 6 mg/dL、HG群 : 283 ± 30 mg/dLであった。シバリング閾値温度は、C群 : 37.2 ± 0.5 °C、IIT群 : 36.3 ± 1.1 °C、HG群 : 38.0 ± 0.6 °Cと三群間で有意差を認めた (表1、図1)。つまり、IIT群ではシバリング閾値温度の低下を認めた。一方、HG群ではシバリング閾値温度の上昇を認めた。

HG群では、グルコース負荷による一過性の高血糖状態がサイトカインの産生を促進させPGE2の産生を促進し体温のセットポイントを上昇させシバリング閾値温度を上昇させたのではないかと推察された。また、今回の研究で評価された体温調節反応はシバリングのみであったが、通常、血管収縮と発汗の反応は同調して変化するので、高血糖は発汗の閾値を上昇させ、高体温に容易にするだろう。

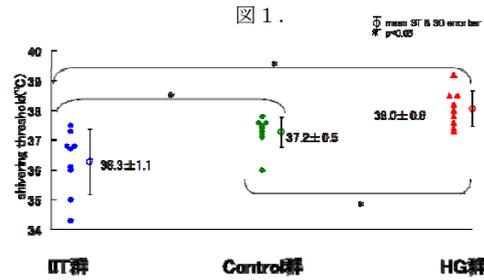
表1. シバリング発生時の各測定値

	Control	IIT	HG
Shivering (n/r)	9/9	9/9	9/9
MAP (mmHg)	80 ± 10	80 ± 8	89 ± 10 *
Heart rate (beats/min)	285 ± 21	263 ± 15	264 ± 33
Respiratory rate (breaths/min)	53 ± 6	57 ± 12	56 ± 7
Arterial pH	7.50 ± 0.08	7.43 ± 0.07	7.49 ± 0.06
PaCO ₂ (mmHg)	30 ± 4	34 ± 7	28 ± 4
PaO ₂ (mmHg)	536 ± 42	549 ± 52	508 ± 44
Glucose (mg/dL)	159 ± 29	88 ± 6 *	283 ± 30 **†
Beta-oxidate	-3 ± 0.7	-1.7 ± 4.8	-1.9 ± 3.3
W (mmol/L)	2.9 ± 0.3	3.0 ± 0.4	3.0 ± 0.3
Lactate	4.7 ± 1.5	4.5 ± 2.1	6.6 ± 1.8
Shivering threshold (°C)	37.2 ± 0.5	36.3 ± 1.1 *	38.0 ± 0.6 **†

Resistors at the shivering threshold. Data are reported as mean ± SD. MAP=mean arterial blood pressure

*P<0.05 compared with control group.

†P<0.05 compared with IIT group



(2) 血糖値がシバリング閾値温度に与える影響(低血糖編)—ウサギでの研究—

以下の3群において、シバリング閾値温度の比較検討を行った。C群 : 上記と同様とした。インスリン・ブドウ糖を持続投与することで、IIT群 : 血糖値を75~100mg/dLとし、LG群 (低血糖群) : 血糖値を50~75mg/dLとした。

$\alpha = 0.05$ で標準偏差0.7、最小検出可能差0.95°Cを80%の検出力で見いだすのに必要な標本サイズは13との結果であり、各群は各13羽とした。

シバリング閾値温度は、C群 : 37.8 ± 1.0 °C、IIT群 : 37.0 ± 0.7 °C、LG群 : 35.7 ± 1.1 °Cと三群間で有意差を認めた (表2、図2)。つまり、ウサギは低血糖状態ではシバリング閾値温度が低下した。

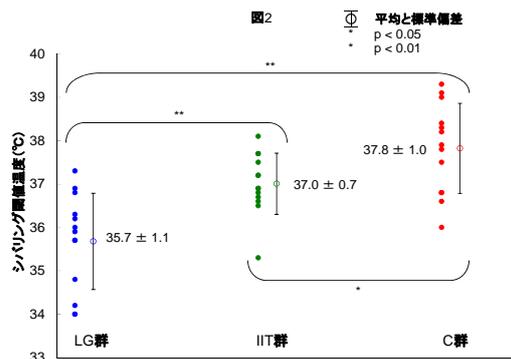
低血糖状態が体温調節ニューロンの活動を調節し、シバリング閾値温度を低下させたものと推測された。そして、この結果は低血糖は低体温の一因となり低体温は同時に起こる低血糖に起因するかもしれないという理論を支持する。

表2. シバリング発生時の各測定値

	LG群	IIT群	C群
心拍数 (bpm)	227 ± 26**†	263 ± 22	272 ± 20
平均動脈圧 (mmHg)	71 ± 13*	85 ± 21	85 ± 14
呼吸数 (bpm)	63 ± 12	63 ± 15	58 ± 13
BIS#値	86 ± 10	87 ± 8	80 ± 13
食道温 (°C)	35.7 ± 1.1	37.0 ± 0.7	37.8 ± 1.0
pH	7.40 ± 0.05*	7.42 ± 0.04*	7.47 ± 0.06
PaCO ₂ (mmHg)	35.3 ± 5.8	32.5 ± 4.0	31.8 ± 5.6
PaO ₂ (mmHg)	516 ± 120	490 ± 48	524 ± 72
Base excess (mmol/L)	-2.7 ± 3.2	-3.5 ± 3.0*	-0.4 ± 3.7
K ⁺ (mmol/L)	2.6 ± 0.3*	2.7 ± 0.3	2.9 ± 0.3
Lactate (mmol/L)	3.3 ± 1.1	3.7 ± 1.7	4.0 ± 1.5
Glucose (mg/dL)	62 ± 14*	83 ± 11*	128 ± 54

*p < 0.05 (C群と比較)

†p < 0.05 (IIT群と比較)



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 0 件)

現在投稿準備中

[学会発表] (計 2 件)

① 和田 啓一、正宗 大士、古藤田 眞和、上田 健太、鈴木 翔、松川 隆.

血糖値がシバリング閾値温度に与える影響(低血糖編)—ウサギでの研究—. 日本麻酔科学科関東甲信越・東京支部第 52 回合同学術集会, 2012 年 9 月 22 日, 軽井沢プリンスホテル (長野県)

② 猪野 博史、正宗 大士、佐藤 宏明、

岩下 博宣、奥山 克巳、松川 隆. 血糖値がシバリング閾値温度に与える影響—ウサギでの研究—. 日本麻酔科学会第 58 回学術集会, 2011 年 5 月 20 日, 神戸ポートピアホテル・神戸国際会議場 (神戸市)

[その他]

ホームページ等

<http://y-anesth.jp/research/temperature/>

/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

正宗 大士 (MASAMUNE TAISHI)

山梨大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 4 0 3 2 4 1 9 9

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし