

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 5 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462428

研究課題名(和文) 各種制吐薬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 Shivering Threshold with various antiemetics in Rabbits.

研究代表者

正宗 大士 (MASAMUNE, Taishi)

山梨大学・総合研究部・助教

研究者番号：40324199

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)：麻酔中の体温低下は種々の原因で生じ、その結果、覚醒後にシバリングを認めることがある。一方、周術期に麻酔薬等の影響で悪心嘔吐が起こることが多くあり、制吐薬を投与する機会も多い。今回、ウサギにおいて、各種制吐薬(ドロペリドール、トラベルミン注(ジフェンヒドラミン塩酸塩・ジプロフィリン注射液))をウサギに投与しシバリング閾値温度の変化を比較検討した。ドロペリドールはウサギのシバリング閾値温度を低下させ、トラベルミン注は変化させなかった。ドロペリドールは制吐作用と共にシバリング抑制作用も期待できる可能性がある。一方、トラベルミンはシバリング抑制作用は期待できない。

研究成果の概要(英文)：Perioperative hypothermia is common and causes numerous serious complications. On the other hand, since nausea and vomit often happens, there are a lot of chances to administrate antiemetic in perioperative period. Droperidol and Travelmin® are usually used as an antiemetic in perioperative period. Travelmin® is composed of diphenhydramine hydrochloride and diprophylline. We evaluated the effect of droperidol and Travelmin® on the shivering threshold in rabbits, since the shivering thresholds in rabbits have been researched in our laboratory for years. High-dose droperidol significantly reduces the shivering threshold in rabbits. Droperidol should prevent or treat shivering after surgery or during induction of therapeutic hypothermia. Travelmin® did not change the shivering threshold in rabbits. We cannot expect Travelmin® as a suppressing agent of shivering.

研究分野：麻酔科学

キーワード：体温 シバリング 制吐薬

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、手術中の患者が大きな合併症を引き起こす危険因子の一つ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。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薬の体温管理における影響を広汎に研究してきている。その結果これまで以下のことになってきている。

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こと。

一方、周術期(特に術後)の悪心嘔吐は麻酔薬等の影響でよくある合併症であり、対策として制吐薬が投与されることも多い。しかし、各種制吐薬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、この実験系において、各種制吐薬をウサギに持続投与し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役立つデータを収集したいと考えている。

2. 研究の目的

ウサギに各種制吐薬を投与し薬剤の濃度を変化させてシバリング閾値温度を調べることにより、シバリングに関して、各種制吐薬の濃度による違いで有意差が出現するかどうか、各種制吐薬間で有意差が出るかを明らかにする。

3. 研究の方法

ウサギに麻酔下に実験準備のための施術をする。

各種制吐薬(トロベルミン注(ジフェンヒドラミン塩酸塩・ジプロフィリン注射液)、ドロペリドール)投与下に、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する。

結果を学会や学術誌にて発表する。

以下に、実験の具体的方法を記述する。

(1) 麻酔導入 イソフルラン、亜酸化窒素および酸素で麻酔導入したのち、気管挿管を行い、自発呼吸下に全身麻酔管理とする。耳介の静脈に静脈ラインを確保し、輸液および薬剤投与ルートとする。体温操作のための灌流チューブを直腸内に留置し、大腿動脈から動脈ラインを確保し、心電図・パルスオキシメーター・食道温・直腸温・耳介温・観血的動脈圧・カプノメーター・BIS®・麻酔ガスをモニタリングする。

(2) 麻酔維持 灌流チューブに温水(約 40°C)を流し、温風式加温装置を用い、中枢温を 39°C (ウサギの正常体温) 以上に保持しながら、麻酔導入約 2 時間後、イソフルラン 0.2 MAC (0.4%) とする。30 分ほどして麻酔が安定したところで薬剤投与を開始する。

(3) 薬剤投与

ドロペリドール

D 群: ドロペリドール $5\text{mg}/\text{kg}$ を静注後、 $5\text{mg}/\text{kg}/\text{hr}$ で持続静注

C 群: 同量の生理食塩液を静注および持続静注

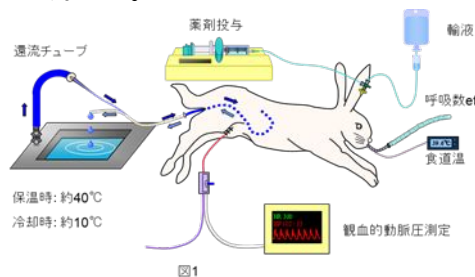
トロベルミン注

C 群: 生理食塩水を投与

T0.02 群: トラベルミン $0.02\text{ml}/\text{Kg}$ を投与

T0.2 群: トラベルミン $0.2\text{ml}/\text{Kg}$ を投与

(4) 冷却 直腸内に留置した灌流チューブに冷水(約 10°C)を流して直腸内を強制的に冷却し、体温を低下させる。目視にてシバリングの発生を確認し、発生時点での中枢温をシバリング閾値温度として記録した。



4. 研究成果

(1) ドロペリドールはウサギにおけるシバリング閾値温度を低下させる

ドロペリドールはブチロフェノン系の神経遮断剤であり、現在では主に少量投与による

麻酔中の制吐剤として使われる。ドロペリドールと体温調節機構との関係は現在不明である。今回われわれは、ドロペリドールはシバリング閾値温度を低下させるという仮説を立て、ドロペリドール投与によるシバリング閾値温度の変化を検討した。予備実験の結果、2群間で比較検討を行うこととした。ニホンシロウサギ 35 羽を無作為に分け、コントロールの C 群 18 羽、ドロペリドール投与の D 群 17 羽とした。D 群はドロペリドール 5 mg/kg を静注後、5 mg/kg/hr で持続静注した。C 群は同量の生理食塩液を静注および持続静注した。結果は unpaired Student's test で統計処理した。シバリング閾値温度は C 群で 38.2 ± 1.0 、D 群で 36.4 ± 1.3 となり有意差を認めた (図 2)。

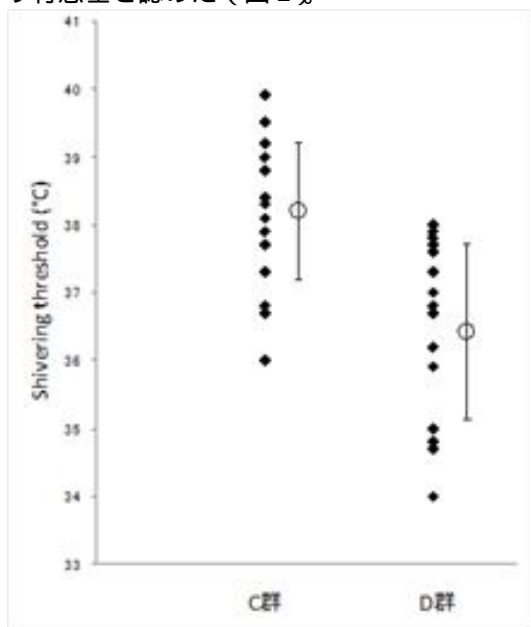


図 2. 各群のシバリング閾値温度

つまり、ウサギにドロペリドールを投与するとシバリング閾値温度が低下した。ドロペリドールは制吐作用と共にシバリング抑制作用も期待できる可能性がある。

以上の内容を平成 26 年 5 月に開催の日本麻酔科学会第 61 回学術集会と 2014 年 10 月に開催のアメリカ麻酔科学会年次集会において報告した。この内容につき、現在、論文作成中である。

(2)ウサギのシバリング閾値温度に対するトラベルミン注の影響

トラベルミン注はジフェンヒドラミンとジプロフィリンの合剤であり、制吐薬として一般的に使用される。トラベルミン注と体温調節機構との関係は現在不明である。ジフェンヒドラミンは抗ヒスタミン薬であり鎮静作用がある。一般的に麻酔薬はシバリング閾値温度を低下させるので、鎮静作用がある薬物はシバリング閾値温度を低下させると推測される。我々は、トラベルミン注はシバリン

グ閾値温度を低下させるという仮説を立てた。

ニホンシロウサギ 60 羽を、生理食塩水投与の C 群、トラベルミン注 0.02mg/kg 投与の T0.02 群、トラベルミン注 0.2mg/kg 投与の T0.2 群に無作為に分けた。プロトコル違反または死亡のために 6 羽が除かれ、C 群の 17 羽、T0.02 群の 18 羽および T0.2 群の 19 羽を比較検討した。結果は分散分析と Tukey-Kramer's test で統計処理した。各群の ST の平均値土標準偏差は C 群で 39.1 ± 0.9 、T0.02 群で 39.3 ± 0.2 、T0.2 群で 39.2 ± 1.0 であり、3 群間に有意差を認めなかった (図 3)。

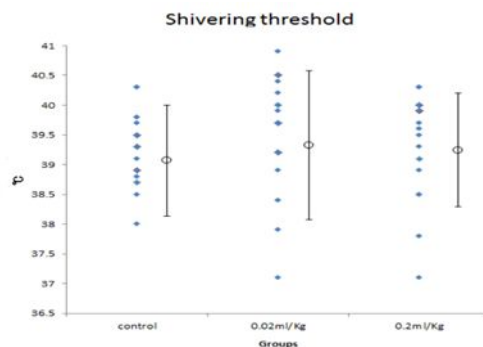


図 3. 各群のシバリング閾値温度

今回、シバリング閾値温度が変化しなかった原因として、投与量不足と薬剤の作用が考えられる。まず、ウサギに関する投与量の報告はないので、ヒトでの投与量をもとに、体重換算で投与量を決めた。T0.02 群がヒトにおける投与量と同程度の量、T0.2 群がその 10 倍量である。また、薬剤の作用に関しては、上記の仮説の逆の結果であるが、ヒトでの研究で、同じ H1 ブロッカーであるジメンヒドリンは体温低下を抑制し、シバリング反応を亢進させるという報告がある。また、もう一つの成分であるジプロフィリンの体温調節に与える影響に関する報告は、我々の調べた限りではない。投与量がウサギに影響を与える量であるという前提のもとで、ジフェンヒドラミンは閾値温度を上げたが、ジプロフィリンが閾値温度を下げ、両方の作用により、閾値温度が変化しなかった可能性がある。トラベルミン注にシバリングを抑制する作用を期待することはできない。

以上の内容の中間報告を平成 27 年 5 月に開催の日本麻酔科学会第 62 回学術集会で、そして、完全な報告を 2015 年 10 月に開催のアメリカ麻酔科学会年次集会において報告した。この内容につき、現在、論文作成中である。

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)

〔学会発表〕(計4件)

上田健太, 正宗大士, 和田啓一, 石山忠彦,
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(R)の影響
日本麻酔科学会第62回学術集会
2015年05月28日 神戸国際展示場(兵
庫県・神戸市)

Kenta Ueda, Taishi Masamune, Keiichi
Wada, Nobumasa Asano, Takeshi Oguchi,
Tadahiko Ishiyama, Takashi Matsukawa
The Shivering Threshold with
Travelmin®, diphenhydramine
hydrochloride - diprophylline mixt, in
Rabbits. The 2015 Annual Meeting of
the American Society of
Anesthesiologists. 2015年10月27
日 Sun Diego (USA)

和田啓一, 正宗大士, 上田健太, 佐藤宏明,
石山忠彦, 松川隆 ドロペリドールはウ
サギにおけるシバリング閾値温度を低下
させる 日本麻酔科学会第61回学術集
会 2014年05月16日 パシフィコ横浜
(神奈川県・横浜市)

Taishi Masamune, Keiichi Wada, Hiroaki
Sato, Kenta Ueda, Tadahiko Ishiyama,
Takashi Matsukawa Droperidol lowers
the shivering threshold in rabbits.
The 2014 Annual Meeting of the American
Society of Anesthesiologists. 2014
年10月14日 New Orleans (USA)

〔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・総合研究部・助教
研究者番号: 40324199

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

岩下 博宣 (IWASHITA, Hironobu)
山梨大学・総合研究部・助教
研究者番号: 10232670

松川 隆 (MATSUKAWA, Takashi)
山梨大学・総合研究部・教授
研究者番号: 80209519