

氏 名	室谷 健司
博士の専攻分野の名称	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医工農博4甲 第100号
学 位 授 与 年 月 日	令和6年9月26日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
専 攻 名	医学専攻
学 位 論 文 題 名	Novel ultrashort-acting benzodiazepine remimazolam lowers shivering threshold in rabbits (新規の超短時間作用型ベンゾジアゼピン系薬剤レミマゾラムがウサギのシヴァリング閾値を低下させる)
論 文 審 査 委 員	委員長 教 授 森口 武史 委 員 准教授 新藤 和雅 委 員 准教授 吉岡 秀幸

## 学位論文内容の要旨

### 【研究の目的】

手術後または低体温療法中のシヴァリングは心筋梗塞や呼吸不全などの重篤な合併症を引き起こす可能性がある。鎮静薬やオピオイドには抗シヴァリング作用があることが示されているが、鎮静作用と呼吸抑制からシヴァリング予防としての有用性は低い。本研究では、新規の超短時間作用型ベンゾジアゼピン系薬剤であるレミマゾラムがシヴァリング予防に有用であるかを検討した。

### 【方法】

雄の日本白ウサギをイソフルランと亜酸化窒素を使用して吸入麻酔する。気管内チューブを挿管し、以降は自発呼吸させる。薬剤静脈内投与目的に 24G カテーテルを耳の静脈に留置する。血液ガス採取、血行動態モニタリング目的に 24G カテーテルを大腿動脈に留置する。冷却目的にプラスチックチューブを結腸に留置する。

生食によるコントロール群、レミマゾラム 0.1mg/kg/h 投与群、レミマゾラム 1mg/kg/h 投与群、レミマゾラム 1mg/kg/h+フルマゼニル 0.01mg/kg 投与群に無作為に振り分けられた。(各 n=6)

生食もしくはレミマゾラムを 120 分間持続投与した。フルマゼニル投与群はレミマゾラム 120 分投与後にフルマゼニルを投与した。レミマゾラム投与中止後 30 分後にウサギが震えだすまで結腸内に留置したプラスチックチューブに 10℃の水を灌流した。冷却前とシヴァリング確認時に血液ガス分析を行った。

### 【結果】

レミマゾラム 1mg/kg/h 投与群はシヴァリングの体温変化を有意に低下させた。レミマゾラム 0.1mg/kg/h 投与群はコントロール群と比較して、体温変化が低下する傾向にあったが、その差は小さく統計的に有意ではなかった。レミマゾラム 1mg/kg/h 投与による体温変化の効果はフルマゼニル投与によって消失することがわかった。レミマゾラムの投与により、コントロール群と比較して心拍数の低下、乳酸値の上昇が認められた。血圧の低下も認められたが、統計的に有意ではなかった。動脈血 pH、二酸化炭素及び酸素分圧、塩基過剰、電解質、ヘモグロビン、ヘマトクリットにグループ間

で有意差は認められなかった。

#### 【考察】

レミマゾラムを1mg/kg/h投与するとウサギのシヴァリングが効果的に抑制されることがわかった。フルマゼニルはレミマゾラムのシヴァリング抑制効果を打ち消した。脳内でGABAは抑制性神経伝達物質として働き、ニューロンの興奮を低下させる。視床下部の内側視索前野が体温調節を担っていると考えられている。冷感信号はGABA作動性ニューロンを含む内側視索前野の抑制性ニューロンを不活性化し、体性ニューロンの活性化とそれに伴うシヴァリングが遠心性経路を介して発生する。ベンゾジアゼピンはGABAの抑制作用を促進する。その結果、中枢体温調節系を調節してシヴァリングの閾値を低下させる。レミマゾラムは新規ベンゾジアゼピンで、従来の薬剤よりも作用時間が短い。拮抗薬であるフルマゼニルよりも半減期が短い。ミダゾラムは高用量使用でわずかにシヴァリング閾値を低下させることが知られている。対して、レミマゾラムは低用量使用で十分にシヴァリングの閾値を低下させることが観察された。本研究では、レミマゾラム投与中止30分後より冷却開始しており、レミマゾラムの麻酔効果は消失していると考えられる。研究結果より、レミマゾラムは麻酔効果が消失した後もシヴァリングを抑制できることを示している。レミマゾラムを使用した麻酔により鎮静遷延、呼吸抑制のリスクを増価させることなく術後のシヴァリングを予防できる可能性がある。術後のシヴァリング予防の観点から、レミマゾラムの麻酔効果を拮抗するためにフルマゼニルを投与することは推奨されない。

レミマゾラムは低体温療法にも有効である可能性がある。軽度の低体温は虚血に対してかなりの耐性をもたらし、心停止からの回復時に有益であることが証明されている。レミマゾラムは低体温療法中のシヴァリングやそれに伴う有害な合併症を予防する可能性がある。

#### 【結論】

臨床使用量のレミマゾラムは投与中止30分後においてもGABA経路を介してシヴァリングを抑制した。レミマゾラムは手術または低体温療法中の患者のシヴァリングを抑制する可能性がある。シヴァリング予防の観点から、レミマゾラムをフルマゼニル投与によって拮抗することは推奨されない。

## 論文審査結果の要旨

### 1. 学位論文研究テーマの学術的意義

本研究は、新規の超短時間作用型のベンゾジアゼピン系薬剤レミマゾラムがシヴァリング閾値を低下させるかどうかを、ウサギを用いた実験系で確認したものである。全身麻酔維持の体温低下には様々な害が知られている。体温低下時のシヴァリングは体温維持のための合目的反応であるが、周術期にそれが発生した際には酸素消費量の増大や創部の離開などの副作用が懸念され、できるだけ起こさないことが望ましい。その防止法としては一義的には体温低下の防止が重要であるが、麻酔に使う薬剤にその閾値を低下させる作用があれば望ましい。本研究は新規薬剤においてそのシヴァリング抑制作用とその機序の一端を解明したことにその意義があると考えられる。

## 2. 学位論文及び研究の争点，問題点，疑問点，新しい視点等。

この研究において、レミマゾラムは 1 mg/kg/h の用量でシバリングを有意に抑制することが確認された。この効果は GABA 経路を介して発揮されるものであり、選択的 GABA 受容体拮抗薬であるフルマゼニルの投与により完全に逆転された。また、レミマゾラムは心拍数を低下させる効果も示し、その効果は投与量に依存するものであることが明らかになった。

本研究で使用されたレミマゾラムは超短時間作用型のベンゾジアゼピンであり、その麻酔効果は速やかに消失するため、手術後の残存麻酔効果や呼吸抑制のリスクを増加させることなく、シバリングを抑制する可能性が示唆された。さらに、レミマゾラムは治療的低体温療法中に発生するシバリングやそれに伴う有害な合併症を防ぐ効果も期待される。

しかしながら、本研究にはいくつかの制約が存在する。使用されたウサギは比較的若いオス個体であり、中高年患者や女性のホルモン状態が異なる動物モデルでの追加研究が必要である。また、この研究はウサギを対象としたものであるため、ヒトへの直接的な適用には慎重な検討が求められる。本研究は電気生理学的検討や、活性抑制経路についての分子生物学的検討を欠いている。今後、より詳細な電気生理学および病理生理学の解析を通じて、レミマゾラムのシバリング抑制効果のメカニズムをさらに明らかにすることが望まれる。

## 3. 実験及びデータの信頼性。

コントロール群、高用量群、低用量群、高用量+拮抗薬群それぞれ 6 匹の個体でシバリング閾値を測定している。生体での実験にも拘らず傾向は一定しており、実験の手技の正確性は担保され、その結果実験の再現性やデータの信頼性も確保されていると考えられる。

## 4. 学位論文の改善点

至適条件を見つけるための試行錯誤はあるものの、すでに確立された実験系を使って新規薬剤の効果をみたものである。仮説をたて、実験系を検討選択して、実験を実施して結果を吟味、考察するという一連の学術的取り組みに欠ける可能性がある。質疑応答で十分な知識と学術的素養があることを確認できたため試験には合格として良いと考える。