慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Epidural Analgesia Prevents Endotoxin-Induced Gut Mucosal Injury in Rabbits
Sub Title	家兎内毒素惹起性腸管粘膜傷害における硬膜外麻酔の保護効果
Author	小杉, 志都子(Kosugi, Shizuko)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.1 (2006. 3) ,p.14-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060302-0014

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Epidural Analgesia Prevents Endotoxin-Induced Gut Mucosal Injury in Rabbits
(家兎内毒素惹起性腸管粘膜傷害における硬膜外麻酔の保護効果)

小 杉　志 都 子

内容の要旨

(背景) 敗血症下では、腸管は容易に虚血と機能障害に陥る。腸管壁防御機構の破綻による腸内細菌や毒素の血管内流入 (Bacterial translocation) は、さらなる炎症性メディエーターの放出を誘導し、多臓器不全への進行を招く。腸管壁防御機構の保護は敗血症患者の予後を改善すると考えられている。周術期や外傷時に鎮痛手段として使用される硬膜外麻酔は、腸管アシドーシスの進行を防ぐことや微小循環を増加することが示されており、腸管壁防御機構の保護にも効果的に働く可能性がある。本研究は、敗血症下の腸管壁防御機構破綻に対する硬膜外麻酔の保護効果を明らかにすることを目的として、家兎内毒素血症における腸管粘膜の機能的および構造的傷害に対する硬膜外麻酔の保護効果を検討した。

(方法) ウサギ (2.0－2.5kg) に胸部硬膜外カテーテルを留置した後、無作為に硬膜外麻酔群 (n＝14) と対照群 (n＝14) に分け、それぞれ0.5%リドカインまたは生理食塩水の持続硬膜外投与 (0.1ml/kg/hr) を行った。内毒素静脈投与下 (LPS 15ug/kg/hr) の平均動脈血圧、腸管粘膜内pH (pHi)、血清TNF-α濃度および血管内皮傷害の指標として血清トロンボモジュリン濃度を測定した。実験終了後、腸管組織を採取し、組織学的傷害度評価および腸管浮腫の指標となる腸管乾湿重量比測定を行った。別のウサギを無作為に硬膜外麻酔群 (n＝10) と対照群 (n＝10) に分け、内毒素投与下のfluorescein isothiocyanate-conjugated dextran (FD4, 分子量4000Da) の腸管壁透過性を調べた。

(結果) 内毒素投与後の平均動脈血圧および動脈血酸素含量の低下は、対照群と比較し硬膜外麻酔群で有意であったが、pHiは硬膜外麻酔群で正常範囲に保たれた。血清トロンボモジュリン濃度は両群で同程度に上昇した。血清TNF-α濃度は、内毒素投与２時間では硬膜外麻酔群で有意に低かった。腸管乾湿重量比、腸管粘膜組織傷害度、FD4の腸管透過性は硬膜外麻酔群で低かった。

(考察) 内毒素血症下において、硬膜外麻酔が腸管粘膜の組織構造を保護するとともに、腸管粘膜アシドーシスの進行、腸管粘膜浮腫および腸管壁透過性の亢進を軽減することを示した。これらの有益な効果は、硬膜外麻酔による組織灌流圧低下や動脈血酸素飽和度の低下といった組織酸素化に不利となりうる状況下においても認められたことから、硬膜外麻酔の微小循環レベルでの修飾が推測され、さらにTNF-αの早期抑制が腸管粘膜保護に関与する可能性がある。

(結論) 敗血症下で、硬膜外麻酔が腸管防御機構破綻の予防的手段となることが示唆された。

論文審査の要旨

敗血症下では、腸管は容易に虚血と機能障害に陥る。腸管壁防御機構の破綻による腸内細菌や毒素の血管内流入 (Bacterial translocation) は、さらなる炎症性サイトカインの放出を誘導し、多臓器不全への進行を招く。腸管壁防御機構の保護は、敗血症患者の予後を改善すると考えられている。周術期や外傷時に鎮痛手段として使用される硬膜外麻酔は、微小循環改善効果が示唆されており、敗血症における腸管壁防御機構の保護にも効果的に働く可能性がある。そこで家兎内毒素血症における腸管粘膜の機能的および構造的傷害に対する硬膜外麻酔の保護効果を検討した。その結果、内毒素血症下で、硬膜外麻酔が腸管粘膜の組織構造を保護するとともに、腸管粘膜アシドーシスの進行、腸管粘膜浮腫および腸管壁透過性の亢進を軽減することを明らかにした。さらにその機序として、炎症反応抑制、血管透過性抑制、ストレス反応抑制などによる微小循環改善効果の可能性が示唆された。

審査ではまず、内毒素血症下の腸管粘膜浮腫の成因として、粘膜絨毛組織内の血管透過性亢進だけでなく、リンパ液の停滞も成因となる可能性がある。硬膜外麻酔による腸管浮腫軽減の機序として、毛細リンパ管流に対する硬膜外麻酔の修飾も考える必要がある、との指摘を受け、腸管粘膜内のリンパ管流への神経調節も含め、今後の検討課題とされた。

ついで、硬膜外麻酔により、血清TNF-αの上昇は抑制されており、炎症反応の抑制が示唆された。内毒素によって、主に肝でTNF-αが産生されるが、肝でのTNF-α産生に対する硬膜外麻酔の抑制効果の機序に関する質問があった。これに対し、肝でのマクロファージ・単球の活性化、あるいはTNF-α発現・放出のいずれかの抑制が推測されたが、今回の実験からは明確な機序の解明には至らなかったと回答された。

また今回、血管内皮傷害の指標としてトロンボモジュリン (TM) を測定したところ、内毒素によるTMの上昇を、硬膜外麻酔が抑制しなかったことから、硬膜外麻酔には血管内皮傷害に対する抑制効果はないとした。これに対し、TMは必ずしも鋭敏な指標ではなく、内皮細胞の接着因子などの他の指標も測定すべきであり、硬膜外麻酔の内皮傷害に対する効果も再検討する必要がある、との助言があった。

最後に、周術期の敗血症においても、今回の実験で用いたパラメーターを測定し、臨床的にも硬膜外麻酔の有用性を証明すべきであるとの助言があった。

本研究は今後検討すべき課題はあるものの、硬膜外麻酔が、敗血症下の腸管防御機構の保護に有用であることを示唆し、有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　麻酔学　武田　純三
内科学　日比　紀文　　外科学　北島　政樹
医化学　末松　　誠
学力確認担当者：北島　政樹、日比　紀文
審査委員長：日比　紀文

試問日：平成17年11月 8日