

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	井 上 敬
論文審査担当者 主 査 麻酔学 森 崎 浩 皮膚科学 天 谷 雅 行 外科学 黒 田 達 夫 内科学 林 松 彦 学力確認担当者： 審査委員長：天谷 雅行 試問日：平成28年 6月23日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Deep anesthesia worsens outcome of rats with inflammatory responses (深麻酔は炎症反応を有するラットの予後を悪化させる)				
深い全身麻酔が手術患者予後を悪化させるとの大規模な疫学調査の結果が示されている。本研究では、手術侵襲を擬似した全身性炎症反応を有するラットを用い、その機序解明を探究した。その結果、代表的な吸入麻酔薬セボフルランを高濃度で4時間麻酔維持すると通常濃度群に比し、有意な炎症性サイトカインinterleukin (IL)-6やtumor necrosis factor (TNF)-α濃度上昇と代謝性アシドーシスの悪化を来し、Tリンパ球アポトーシスや肺を含む臓器機能に影響することなく、24時間生存率を増悪することを初めて示した。 審査では、まず代謝性アシドーシスの原因についての質問があった。これに対し、今回の結果から乳酸値に変化はないものの、静脈血酸素飽和度は測定しておらず組織低灌流は必ずしも否定できないこと、また輸液に生食水を用いたために希釈性あるいは高クロル性アシドーシスを来した可能性があるかと回答された。次に吸入麻酔薬セボフルランは抗炎症性作用を有するとの報告に対し、今回の実験系では逆に炎症反応を促進する結果となった理由を問われた。以前の研究は全身性炎症反応が致死レベルであるのに対し、本研究では中等度手術侵襲を擬似した全身性炎症反応を有するモデルを用いており、その差に起因する可能性を考えていると回答された。全身麻酔後の生存率が内毒素投与12時間以降に差が顕著となる理由についての質問には、研究結果では、代謝性アシドーシスが経時的に悪化し、どこかの段階で循環虚脱が生じた可能性を考えているが、評価時点では早期死亡したラットのデータが含まれないため、必ずしも言及することができないとの回答があった。また、深麻酔で炎症性サイトカイン濃度が増加する理由について、産生部位は不明であるものの内毒素刺激によりプライミングされたマクロファージがセボフルラン麻酔と人工呼吸により活性化された可能性があるものの、肺組織にはマクロファージ集積は認めなかったとの回答がなされた。また適切な麻酔深度である通常濃度群においても30%程度が死亡しているモデルの妥当性について質問がなされ、炎症反応を惹起しない対照群では死亡例がなかったことから、今回は深麻酔の影響をより明確にするためのモデル設定にせざるを得なかったとの説明があった。最後に深麻酔中の低血圧に対するノルエピネフリン用量、炎症反応阻害薬としてTNF-α中和抗体の効果に関する考察や創治癒機転モデルの検討等の指摘があり、今後さらに検討を重ねたいとの回答があった。 以上、本研究では深麻酔が術後患者の予後を悪化させる機序の解明について検討すべき課題は残されているものの、臨床における疑問点を動物実験モデルに転換し、炎症反応に焦点を当てて検討を行い、生存率への効果が明らかにした点で有意義な研究と評価された。				