

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	井 上 敬
主 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)				
(内容の要旨)				
<p>近年、大規模な疫学調査により全身麻酔の深度が術後患者の予後に影響する可能性が指摘され、議論を呼んでいる。一方、セボフルランなどの全身麻酔薬には生体免疫機構や免疫細胞機能を修飾する効果を有することが指摘されている。申請者は、全身麻酔薬セボフルランの麻酔深度を深くすると、手術侵襲に対する炎症反応を修飾し予後を悪化させるとの仮説の下に、手術侵襲を擬似した炎症反応を有するラットを用いて検証した。</p> <p>雄性Wistar系ラットにペントバルビタール麻酔下に頸動静脈カテーテルを留置し、気管挿管した上で人工呼吸を開始した。最小肺泡濃度 (minimum alveolar concentration) を麻酔深度の指標とし、無作為にセボフルラン1 MAC群 (n = 23)、2 MAC群 (n = 26) に振り分け、セボフルラン吸入を開始した。手術侵襲を擬似する目的で非致死量の低用量内毒素 (0.5 mg/kg) を経静脈投与しラットに炎症反応を惹起したうえで、4時間の全身麻酔後に覚醒させ、気管チューブを抜去、その後24時間まで観察した。観察期間中の平均動脈圧・脈拍数の評価に加え、末梢白血球数、血色素量、動脈血液ガス値分析と共に、4時間後の血清中サイトカインinterleukin (IL)-6, IL-10, tumor necrosis factor (TNF)-α濃度をELISA法により測定した。同時に24時間後までの生存率を観察し、生存例から脾臓を摘出しT細胞を単離した上でフローサイトメトリー法によりアポトーシス割合を検討した。また、深麻酔による低血圧と炎症性サイトカイン分泌が予後に及ぼす影響を検討するため、2 MAC群と同じ系において、麻酔中のノルエピネフリン持続静注および抗TNF-α抗体前処置による生存率への影響を探索した。</p> <p>全身麻酔中、2 MAC群では1 MAC群に比して有意に平均動脈圧の低値を認めた。また動脈血液ガス上のbase excess低下と炎症性サイトカインIL-6およびTNF-αの上昇を認めた。24時間生存率は、1 MAC群で70%、2 MAC群で39%と有意差 ($p = 0.042$) を認めたが、生存例における脾臓T細胞のアポトーシス比は両群で差は認めなかった。また、ノルエピネフリン持続静注により麻酔中の低血圧は改善したが、生存率の改善は認めなかった。同様に抗TNF-α抗体前処置により2 MAC群の生存率は改善しなかった。</p> <p>本研究では、詳細な機序は十分明らかにしえなかったものの、手術侵襲擬似した全身性炎症反応を呈するモデルに対する深麻酔が、炎症性サイトカイン分泌を増強し酸塩基平衡障害を来すと共に、生存率を悪化することを初めて示した。</p>				