

氏 名	間 嶋 望
(ふりがな)	(まじま のぞみ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成25年7月10日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Analysis of urinary prostaglandin metabolites in patients who underwent surgery under general anesthesia (全身麻酔患者における尿中プロスタグランジン代謝物の解析)
論文審査委員	(主) 教授 窪 田 隆 裕 教授 東 治 人 教授 高 須 朗

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景と目的》

手術麻酔管理は、手術侵襲による有害な生体反応を抑制し、安全に手術を終えることであるが、手術侵襲を客観的に評価することは難しい。

プロスタグランジン E₂ (PGE₂) やプロスタグランジン I₂ (PGI₂) は発痛物質である。基礎研究において、末梢組織への侵害性刺激で脳脊髄液中の PGE₂ が増加することが報告されているが、臨床研究において麻酔中の手術侵襲と PG の関係についての報告は少ない。

今回われわれは、全身麻酔手術を施行した患者において、手術侵襲と尿中 PG 代謝物の関係について調べ、尿中 PG 代謝物が手術侵襲の指標となるか検討した。また麻酔導入前に非ステロイド系抗炎症薬であるフルルビプロフェンアキセチルを投与することで、尿中 PG 代謝物や血行動態の影響を検討した。

《対象と方法》

本研究は、倫理委員会において承認され、全ての対象患者から文書による承諾を得た。大阪医科大学附属病院において2011年4月から2012年3月までに、予定全身麻酔手術を施行した18歳以上80歳未満でASA (American Society of Anesthesiologists) 分類1-2の患者100名を対象とし、前向き研究で行った。対象は、婦人科、整形外科、耳鼻咽喉科、形成外科、乳腺外科の手術とした。不整脈、腎機能障害、腹腔鏡手術、ステロイドを内服している患者は除外した。麻酔導入はプロポフォール 1.5 mg/kg、レミフェンタニル 0.3 µg/kg/min、ロクロニウム 0.6 mg/kg を用いた。ロクロニウム投与後、100%酸素、セボフルラン 5%でマスク換気を3分間施行し、気管挿管を行った。麻酔維持はセボフルラン 1~1.5%、レミフェンタニル 0.1~0.5 µg/kg/min を用いた。A群44名では麻酔導入前に、B群41名では手術終了前に、フルルビプロフェンアキセチル 50 mg を1分かけて緩徐に静脈内投与した。入室時、麻酔導入時、麻酔導入3分後、気管挿管時、気管挿管5分後、10分後、15分後、30分後、60分後、120分後、抜管後において、非観血的収縮期血圧、非観血的拡張期血圧、心拍数を測定した。また、術中因子は、輸液量、尿量、輸血量、出血量、手術時間、麻酔時間、フェンタニル使用量などを比較した。

全症例において、気管挿管5分後に尿道カテーテルを留置し、気管挿管5分後(コントロール)、30分後、120分後に1回3ml採尿を行い尿中PGE代謝物(PGEM)、尿中PGI₂代謝物(2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α})をEnzyme immunoassay (EIA)法で測定し、尿中クレアチニン(Cr)で補正した。

《結果》

血行動態は、麻酔導入3分後の収縮期血圧と拡張期血圧でA群がB群より有意に高かった。一方、心拍数は2群間で有意差を認めなかった。

尿量は、A群がB群より有意に少なかったが、その他に術中因子に有意差を認めなかった。

尿中PG代謝物測定で、PGEM/Crは、A群、B群ともにコントロール時より気管挿管

30 分後、120 分後で有意に増加していた。A 群が B 群よりコントロール時、気管挿管 30 分後、120 分後で有意に低下しており、フルルビプロフェンアキセチル投与で、PGEM 産生が抑制されることが示された。一方、2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α}/Cr は、A 群、B 群ともにコントロール時と比較し、気管挿管 30 分後、120 分後で有意差を認めず、手術侵襲に伴う有意な変化を認めなかった。また、両群間で、コントロール時、気管挿管 30 分後、120 分後においても有意差を認めず、フルルビプロフェンアキセチル投与で、2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} 産生は抑制されなかった。

《考 察》

これまでに、手術侵襲の指標として、血中 catecholamine、cortisol、interleukin-6 などが用いられていたが、交感神経系や内分泌系を評価するものであった。

今回、手術侵襲で尿中 PGEM/Cr は増加したが、2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α}/Cr は増加しなかった。これは、PGI₂ は半減期が約 2 分と極めて短く、その代謝物である 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} は採尿時期などにより、個人内差や個人間差が大きいためと考えられる。また、麻酔導入前にフルルビプロフェンアキセチルを投与することで、PGEM 産生が抑制された。

今回の研究により、PGE 代謝物である尿中 PGEM が、手術侵襲の客観的な指標となりうる可能性が示唆された。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

手術侵襲により惹起される生体内の反応を客観的に評価する指標は少ない。これまでに、手術侵襲の指標として、血中 catecholamine、cortisol、interleukin-6 などが用いられていたが、交感神経系や内分泌系を評価するものであり、臨床研究において麻酔中の手術侵襲と PG の関係についての報告は少ない。

申請者は、手術侵襲と尿中 PG 代謝物の関係について調べ、尿中 PG 代謝物が手術侵襲の指標となるかどうかを検討した。また麻酔導入前に非ステロイド系抗炎症薬であるフルルビプロフェンアキセチルを投与することで、尿中 PG 代謝物や血行動態の影響を検討している。

その結果、以下の事を報告している。1) 手術侵襲にて PGEM/Cr は増加したが、2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α}/Cr は増加しなかった。2) PGI₂ は半減期が約 2 分と極めて短く、その代謝物である 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} は採尿時期などにより、個人内差や個人間差が大きいと推測した。3) 麻酔導入前にフルルビプロフェンアキセチルを投与することで、PGEM 産生が抑制された。これらの結果から、PGE 代謝物である尿中 PGEM が、手術侵襲の客観的な指標となりうる可能性を示唆している。

本研究は、全身麻酔における手術侵襲と尿中 PG 代謝物について検討しており、PGEM が手術侵襲により惹起される生体内の反応を客観的に評価する可能性を示唆している。手術侵襲を客観的に評価することは、過大侵襲による臓器不全の予防や病態に応じた術後管理に重要であると思われる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Bulletin of the Osaka Medical College 59(2): 2013 in press