

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08819

研究課題名(和文) 周術期の免疫活性と術後痛の関連性に関する研究

研究課題名(英文) Relationship between perioperative immuno-suppression and postoperative pain

研究代表者

長谷川 麻衣子 (HASEGAWA, MAIKO)

信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・准教授

研究者番号：20516637

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：周術期の免疫活性変化を検証し、脊椎手術における手術部位感染(SSI)発生との因果関係を検証した。好中球数、リンパ球数、好中球・リンパ球比の周術期変動はSSI発生群と非発生群で差がみられなかった。術後オピオイド使用日数はSSI発生群で延長した。オピオイドは免疫抑制作用を有し、癌の再発や転移を促進することが示唆されている。食道癌手術後の術後合併症と2年生存率に関連する周術期因子を検証した。フェンタニル換算によって算出された術中オピオイド使用量と術後合併症、2年生存率の間に関連はみられなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

海外ではオピオイド使用量の増加と乱用、免疫抑制による感染症発症への影響が示唆されている。周術期は手術侵襲による免疫抑制とオピオイドの作用が重なり、がん手術では手術操作による腫瘍の散布や播種の可能性がある。またインプラントを挿入する整形外科手術等では、手術部位感染への影響が懸念される。オピオイドだけでなく、吸入麻酔薬も免疫抑制作用を有することが報告されているが、麻酔がこの免疫抑制作用を介して術後合併症、長期予後に及ぼす影響は不明であった。術中オピオイド使用量を含む術中因子と術後予後には、明らかな因果関係はみられなかった。

研究成果の概要(英文)：Study 1: We investigated whether a correlation exists between perioperative immunological changes and the onset of SSI in patients with spinal surgery. Immunological parameters immediately after the end of anesthesia were not different between patients with and without SSI. The postoperative duration of fentanyl infusion was significantly longer in patients with than without SSI.
Study 2: Opioids have been implicated in the promotion of cancer recurrence and metastasis because of their immunosuppressive effects. We identified perioperative factors related to postoperative complications and 2-year survival in patients undergoing esophageal cancer surgery. The intraoperative dosage of opioids calculated as fentanyl equivalents was not correlated with any postoperative complications or 2-year survival.

研究分野：麻酔科学

キーワード：麻酔 免疫抑制 術後鎮痛

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

麻酔・鎮痛は手術侵襲による交感神経系の賦活化を抑制し、術後痛を含む周術期合併症を軽減する。一方で麻酔・鎮痛薬には抗炎症・免疫抑制作用を有するものが多く、感染や術後回復遅延、在院日数の延長と関連する可能性が指摘されている。

近年、術前オピオイド使用の術後感染への影響が示唆されている。オピオイドの慢性使用患者では、インプラントを挿入する整形外科手術の術後に、手術部位感染が発生する頻度が有意に高いことが報告されている。実験系では、麻酔薬やオピオイドは、Natural Killer 細胞をはじめとする免疫細胞の殺菌作用や貪食能を抑制することが報告されてきた。さらに周術期には手術侵襲とオピオイドによる免疫抑制作用が重なり、特にがん手術では、術前に化学療法、放射線療法を実施することもあり、手術日程や患者の Physical Status によっては、術後合併症のリスク増大や、手術操作による腫瘍の散布など、がんの長期予後への影響が懸念される。しかし術中の麻酔薬やオピオイド使用が術後感染や予後に影響するか不明であった。

2. 研究の目的

本研究は、周術期の免疫活性と麻酔・鎮痛法による修飾を検討することを目的とした。主に以下の3項目に着眼を検証した。

術中のオピオイド使用量と術後感染の因果関係を解明する。

術中のオピオイド使用量と癌の予後の因果関係を解明する。

術中オピオイド使用と周術期の免疫機能の関連を検証する。

周術期鎮痛の痛みに対する作用のみでなく、感染や免疫能の維持を含めた術後予後の改善を検証する研究はこれまでおこなわれておらず、本研究の到達目標とした。

3. 研究の方法

研究1：研究の目的 に対応

127名の側弯症手術を受けた患者を対象に、オピオイド使用量と手術部位感染の発生率の関連を検証した。

研究2：研究の目的 に対応

105名の食道癌根治術を受けた患者を対象に、2年生存率に影響する周術期因子を検索した。

4. 研究成果

研究1：手術部位感染は127名中7名(5.5%)で発生した、発生時期は術後8-77日であった。術中レミフェンタニル使用量は、手術部位発生群と非発生群で有意差は認めず、相関もみられなかった。手術部位発生群では術前CRP値が有意に高く、手術部位、もしくは全身性の先行する炎症が存在したものと考えられた。周術期の好中球/リンパ球比率も両群で差はなかった。術後のCRP値は術後1日目では両群に差は認められず、術後7日目、14日目において手術部位発生群で有意な上昇があった。術後鎮痛として用いたフェンタニルの使用期間は手術部位発生群で延長したが、感染による痛みが重なったためと考えられた。

研究2：食道癌手術後の2年生存率は76.2%であった。術後7日以内の肺炎発生率は非生存

者において有意に高かった。この術後肺炎の発生は、術後2年以内の癌再発とも関連を示した。術中オピオイド使用量はいずれの術後合併症とも関連が認められなかった。術後肺炎のリスク因子として、術前のアルブミン値と好中球/リンパ球比が同定された。

いずれの研究においても術前の Physical Status と術後予後の相関が示唆された。癌手術では、術前に化学療法、放射線療法を実施することもあり、術前から低栄養、免疫抑制状態である可能性が高い。今回、周術期におけるオピオイドの免疫抑制作用は認められなかった。整形外科手術では、術前からのオピオイド慢性使用が術後感染と関連することが報告されており、術前からのオピオイド使用も今後検証する必要があると考えられた。

今回の研究では、術中オピオイド使用量と(1)術後感染、(2)術後免疫能、(3)癌の予後との相関を認めなかった。(2)に関しては白血球分画や細胞数のみでなく、免疫活性を検証する必要があると考えられた。術中に使用されるレミフェンタニルの免疫抑制作用は明らかになっておらず、前向き臨床研究もしくは細胞実験による検証を要する。

術後機能回復が免疫シグナル活性と相関しており (Sci Transl Med 2014 6:255) とくにマクロファージ上に発現し、グラム陰性桿菌細胞壁成分 LPS を認識する TLR4 下流シグナルの活性化状態が手術中に修飾され、術後痛に関与することが報告されている (Anesthesiology 2015 123:1241-55)。さらに近年、 μ -オピオイド受容体と TLR4 のクロストークがオピオイド鎮痛や免疫機能、消化管運動に影響していることが示唆されている (Front Immunol.2020;11:1455.)。手術部位の異物が好中球によって除去されると、マクロファージは炎症性(M1型)から抗炎症性(M2型)へ極性変化し、炎症期から創傷治癒期に移行する。術前からの低い好中球活性により、M1からM2への移行が抑制されることが、肺炎など術後感染に関連しているものと考えられる。今後の前向き臨床研究においては、周術期の好中球・マクロファージ活性を追跡することを予定している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Mukaihara K, Hasegawa-Moriyama M, Kanmura Y	4. 巻 6
2. 論文標題 Correlation between perioperative immunological changes and the onset of surgical site infection after surgery for scoliosis: a retrospective cohort study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JA Clin Rep	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40981-020-00327-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hasegawa-Moriyama M, Kanmura Y	4. 巻 10
2. 論文標題 Perioperative Patient Factors Related to 2-Year Outcome after Esophageal Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Open J Anesth	6. 最初と最後の頁 101-112
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4236/ojanes.2020.104009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 長谷川麻衣子	4. 巻 41
2. 論文標題 周術期疼痛管理 オピオイド鎮痛薬と術後感染.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 59-63
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 長谷川麻衣子	4. 巻 27
2. 論文標題 周術期鎮痛と免疫抑	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本ペインクリニック学会誌	6. 最初と最後の頁 15-20
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 長谷川麻衣子	4. 巻 39
2. 論文標題 麻酔科医は予後を改善できるか？-麻酔科医にできること- 周術期の痛みと免疫抑制	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本臨床麻酔学会誌	6. 最初と最後の頁 303-307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 長谷川麻衣子	4. 巻 68
2. 論文標題 術後遷延痛の予防を目指した急性期術後疼痛管理 術後疼痛管理におけるNSAIDs の役割.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 711-716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 長谷川麻衣子	4. 巻 25
2. 論文標題 炎症と創傷治癒に着目した術後痛の病態	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 LISA 別冊	6. 最初と最後の頁 91, 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 長谷川 麻衣子
2. 発表標題 がん疼痛と免疫変動 周術期鎮痛と免疫抑制 - 術後感染・がん再発への影響
3. 学会等名 第13回日本緩和医療薬学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川 麻衣子
2. 発表標題 パネルディスカッション 術後痛のサイエンスー侵害受容性疼痛 周術期鎮痛と感染
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第53回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川 麻衣子
2. 発表標題 シンポジウム 周術期鎮痛と感染・免疫抑制
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第39回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mukaihara K, Hasegawa-Moriyama M, Daitoku Y, Sameshima H, Harimochi S, Kanmura Y.
2. 発表標題 The risk factors for surgical site infection after spine surgery.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Maiko Hasegawa-Moriyama
2. 発表標題 1.Hasegawa-Moriyama M: Perioperative opioid use and outcome.
3. 学会等名 30th Scientific Meeting of The Pain Society of Busan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷川麻衣子
2. 発表標題 周術期の炎症性疼痛 麻酔・鎮痛薬の功罪
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第38回大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松永 明 (Matsunaga Akira) (70284883)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・准教授 (17701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------