

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592370

研究課題名(和文) 吸入麻酔薬が肝単核球免疫能に与える影響

研究課題名(英文) The effect of inhalation anesthetics on immunity of monocyte

研究代表者

高橋 哲也 (Takahashi, Tetsuya)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・その他部局等・講師)

研究者番号：00589905

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：セボフルラン吸入は、濃度、時間依存性に、敗血症モデルマウスの生命予後を改善した。その作用機序としては、HO-1/一酸化炭素経路の活性化の関与が示唆される。セボフルランの吸入は、敗血症導入後でも生命予後を改善した。このことから、集中治療の領域でもセボフルランの吸入が敗血症患者の予後改善に寄与すると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Sevoflurane inhalation for either 3 or 6 h increased CO-Hb levels in mice and improved survival after LPS challenge concurrent with a significant suppression of TNF secretion. SnMP pretreatment suppressed sevoflurane-induced CO-Hb elevation. SnMP (0.1 mg/animal) completely abrogated the beneficial effect of sevoflurane on the survival of LPS-challenged mice and inhibited its suppressive effect on LPS-induced elevation of high-mobility group box 1 (HMGB1). However, SnMP did not inhibit the suppressive effect of sevoflurane on LPS-induced TNF secretion. Sevoflurane inhalation after LPS challenge also improved the survival of LPS-challenged mice, suggesting its clinical efficacy. Sevoflurane inhalation may induce CO production and thereby improve the survival of LPS-challenged mice by reducing HMGB1 levels via the HO-1/CO pathway independent of TNF suppression.

研究分野：麻酔

キーワード：敗血症 吸入麻酔薬 致死率

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 手術患者において、手術侵襲のみならず、麻酔法、麻酔薬の選択が患者自身の免疫能に及ぼす影響は大きい。

(2) 術後管理を含め、集中治療領域における対象疾患に敗血症があり、今なお致死率は高く、治療法は確立されていない。

(3) 各疾患、病態毎に最適な麻酔法、麻酔薬の検討がなされるべきであるが、疼痛軽減、副作用軽減といった副次的な事象を対象とした研究はあるものの、肝心の生命予後の改善を目的とした研究はほとんどなく、確立された結論は得られていない。

2. 研究の目的

(1) 生命予後の最も悪い手術の一つである腸管穿孔の敗血症併発患者に対する手術の際に、生命予後改善を目的とした最適な麻酔法、麻酔薬の投与方法(量、時間、タイミング)を確立する。

(2) 併せて、その作用機序を検討する。

3. 研究の方法

(1) C57/BL6 マウスに大腸菌の代表的抗原であるリポポリサッカライド(LPS)を腹腔内投与することにより、敗血症モデルマウスを作成し、以下の研究を行った。

(2) 投与する薬剤に吸入麻酔薬であるセボフルランとデスフルランの二種類を用い、その吸入濃度、吸入時間、吸入するタイミング(敗血症導入前後)により、敗血症モデルマウスの生命予後に影響を与えるか否かを観察した。

(3) 早期炎症性サイトカインであるTNFを測定し、各群で差があるか否かにつき検討した。

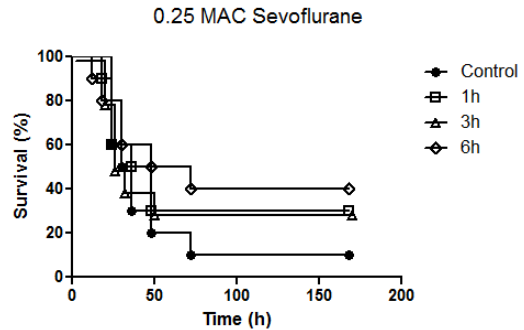
(4) 晩期致死因子であるHMGB1を測定し、各群で差があるか否かにつき検討した。

(5) 生命予後改善の作用機序の検討としてヘムオキシゲナーゼ1(HO-1)活性、一酸化炭素経路の検討を行うため、HO-1の阻害薬であるSnMPの投与を行い、生命予後の変化を観察し、併せて一酸化炭素結合ヘモグロビン濃度(CO-Hb)を測定した。

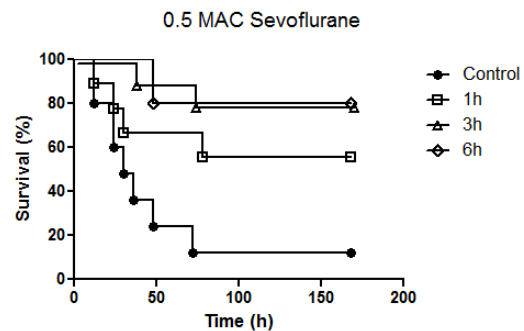
4. 研究成果

(1) 吸入麻酔薬の濃度と吸入時間が生命予後に及ぼす影響(敗血症導入直後に各濃度の吸入麻酔薬暴露を開始し、それぞれ1時間、3時間、6時間吸入を行った。敗血症導入週間後までの生存率を観察した。

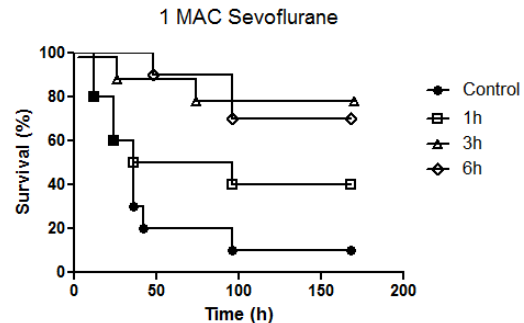
セボフルラン低濃度(0.25MAC)吸入群



セボフルラン中濃度(0.5MAC)吸入群

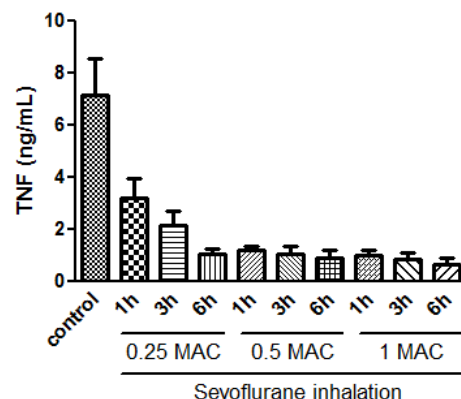


セボフルラン高濃度(1MAC)吸入群



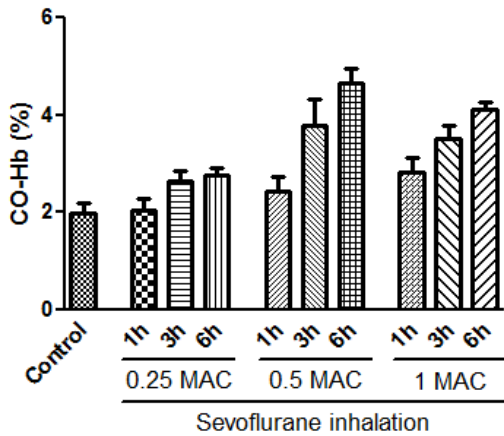
セボフルランは、高濃度で吸入させればさせる程、また吸入時間を増やせば増やす程、生命予後を改善することがわかった。

(2) 炎症性サイトカイン濃度



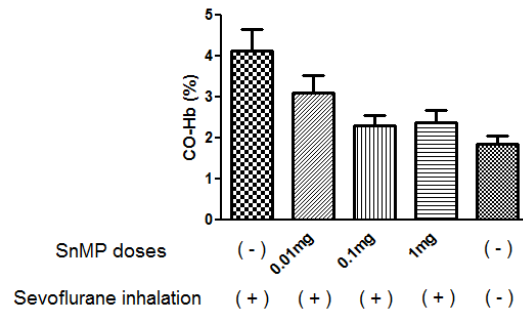
中濃度 (0.5MAC) 以上であれば、炎症性サイトカイン分泌は抑制できることがわかった。以上、(1)(2)の結果より、炎症性サイトカイン分泌を抑制し、生命予後を改善する最小の暴露条件は、0.5MAC の濃度で3時間暴露であることがわかった。

(3) 末梢血中 CO-Hb 濃度



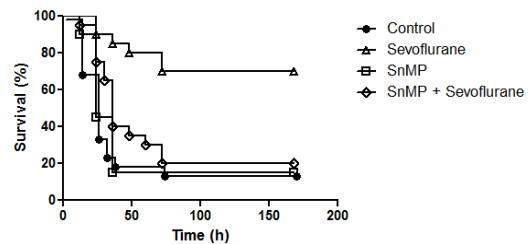
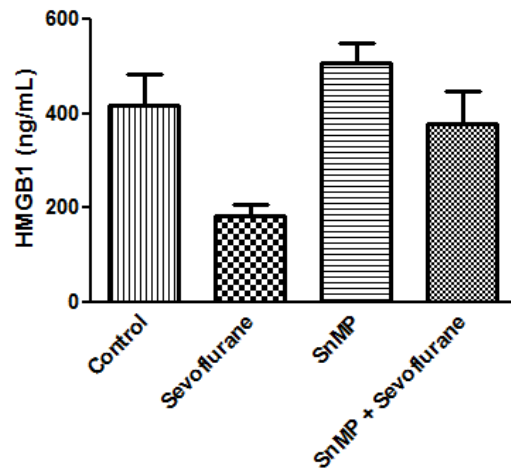
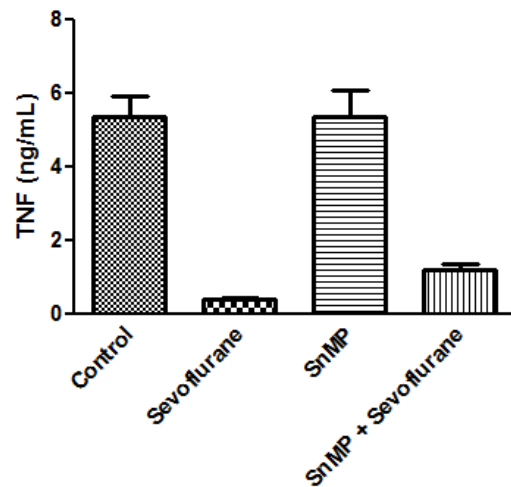
0.5MAC、3時間の暴露で CO-Hb 濃度が上昇しており、生命予後改善と何らかの関係が示唆された。

(4) HO-1 阻害薬投与後の CO-Hb 濃度



セボフルラン吸入により、静脈血中 CO-Hb 濃度は上昇するが、HO-1 阻害薬によりその CO-Hb 濃度上昇は抑制された。よって、セボフルランの CO-Hb 濃度上昇作用は、HO-1 の活性化が関与していると考えられた。

(5) HO-1 活性と TNF 分泌抑制、HMGB1 分泌抑制、生命予後との関係

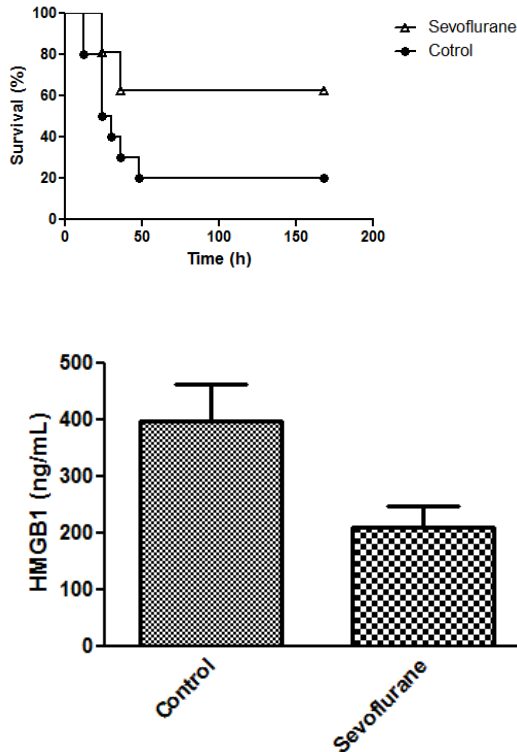


HO-1 阻害薬を投与しても、セボフルランの TNF 分泌抑制作用は拮抗されなかった。このことから、セボフルランの TNF 分泌抑制に HO-1 の活性化は関与していないことがわかった。一方、HO-1 阻害薬投与により HMGB1 分泌抑制が拮抗され、生命予後改善効果も消失したことから、セボフルランの生命予後改善の効果は、HO-1/CO 経路を活性化することにより、HMGB1 分泌を抑制することで発揮されると考えられる。

上記(1)~(5)は全て敗血症導入後にセボフルラン吸入を行った研究である。しかし、実際の患者において、敗血症発症前に医療介入することは不可能である。そこで、臨床に照らし合わせ、敗血症導入3時間後にセボフルラン吸入を行うことにより、敗血症発症後に介入しても予後を改善できるか否かにつ

き下記（6）にて検討をした。併せて、晩期致死因子である HMGB1 も併せて測定した。

（6）敗血症導入3時間後セボフルラン吸入のタイミングが HMGB1 分泌、生命予後に及ぼす影響



敗血症モデルにおいて、LPS 投与3時間後であっても、HMGB1 分泌を抑制し生命予後を改善するが、その効果は HO-1 阻害薬の投与で完全に拮抗された。このことから、敗血症完成後の患者であっても、HO-1/CO 経路を活性化する薬剤を投与するという新たな治療法が確立できるかもしれない

（7）デスフルラン吸入の影響

上記（1）～（3）については同様に、デスフルランにおいても生命予後改善効果を確認しており、更にその効果はセボフルランよりも効果的であった。作用機序についてはさらなる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

高橋 哲也 (Takahashi, Tetsuya)
防衛医科大学校・その他部局等・講師