

学位論文の内容の要旨

檜原 創 印

Comparative effects of flurbiprofen and fentanyl on natural killer cell cytotoxicity, lymphocyte subsets and cytokine concentrations in postsurgical intensive care unit patients: prospective, randomized study.

(術後集中治療患者におけるフルルビプロフェンとフェンタニルによるナチュラル細胞活性、リンパ球サブセット、サイトカイン濃度に対する影響の比較：前向き無作為化研究)

手術侵襲による免疫抑制に関しては古くから研究が行われているが、近年麻酔薬と周術期免疫抑制との関連が指摘されている。集中治療室 (ICU) においては、適度な鎮静状態を保つために長期間麻酔薬を使用する機会が多い。フェンタニルは現在ICUにおいて頻用されている鎮痛薬である。過去にフェンタニルの免疫系に対する影響を検討した動物研究もしくは臨床研究は多いが、術後ICU患者にフェンタニルを24時間以上の長期間投与した際の免疫系への影響を調査した臨床研究は無い。我々は術後ICU患者にフェンタニルを長期間投与した際の免疫系への影響はNSAIDと比較して異なると予想し、本研究を行った。

方法

頸部安静のために48時間以上の鎮静が予定されている25人の患者が対象となった。患者はICU入室後に鎮静方法によってランダムにGroupN (NSAID) とGroupF (フェンタニル) に分けられた。手術中の麻酔はプロポフォール、ロクロニウムで導入し、維持はセボフルラン、4 L/minの空気/酸素、レミフェンタニル及びフェンタニルの単回投与にて行った。術後両群の患者はICUに移動して人工呼吸管理を受けた。GroupNの患者はプロポフォールとフルルビプロフェンによる鎮静を行い、GroupFの患者はプロポフォールとフェンタニルによる鎮静を行った。鎮静の評価にRichmond Agitation-Sedation Scale (RASS)、鎮痛の評価にBehavioral Pain Scale (BPS)を用い、1時間毎に評価した。プロポフォールの投与量はRASSが-3から-1の範囲になるように調節し、フルルビプロフェン及びフェンタニルの投与量はBPSが3から5の範囲になるように調節した。

術前、術後、術後病日 (POD) 1、POD2においてそれぞれ採血を行い、NKCC、リンパ球サブセット、血中サイトカイン濃度を測定し、両群間の差について比較検討した。

結果

患者背景、手術時間及び麻酔時間、出血量、術中水分バランス、フェンタニル・レミフェンタニル・セボフルランの術中使用量、ICUにおけるプロポフォールの総投与量に関しては両群間で有意差を認めなかった。血圧、心拍数、呼吸状態、白血球数、CRP、血糖値等は両群間で有意差を認めなかった。

POD1において、NKCCはGroupFと比較してGroupNで有意に高値を示した ($p<0.05$)。

リンパ球サブセット及び血中サイトカイン濃度に関しては、両群間で有意差を認めなかった。術後28日以内の呼吸器感染症、尿路感染症、菌血症を発症した症例は無かった。

考察

ICUでは様々な患者に鎮静が必要とされており、その期間が24時間以上に及ぶこともある。プロポフォールは最も使用頻度の高い鎮静薬の一つであり、鎮痛薬としてはモルヒネやフェンタニルなどといったオピオイドが良く使用されている。

フェンタニルの免疫系への影響に関しては、高容量フェンタニル(75-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)では少なくとも術後48時間の持続するNKCC抑制を認めたという報告がある。一方で、フェンタニルを健康なヒトに対して3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脈投与

に引き続き1.2 μ g/kg/hで2時間持続投与を行ったところ、NKCCはフェンタニル投与終了直後に有意に増加し、末梢血におけるCD16+リンパ球（大部分がNK細胞）がフェンタニル投与終了直後に有意に増加したことを示した研究も存在する。本研究ではCD16+リンパ球の割合は両群間で有意差は無かった。相反する結果は、研究デザインや研究対象の違い、麻酔法や外科侵襲によるカテコラミン放出の程度の違いによる影響の可能性もある。一方、NSAIDの免疫調節効果に関しては、免疫担当細胞を賦活するという報告が多い。

本研究では、GroupNに比べてGroupFでは一時的なNKCC抑制効果が観察された。このことから、われわれの研究の臨床上の意義としてICUで長期鎮静を必要とする患者においてフルルビプロフェンはフェンタニルよりも有用である可能性が示された。

我々は研究期間中、2群間のサイトカインレベルには有意差を見いだせなかった。周術期には外科侵襲、麻酔薬、術後鎮痛法などの多くの要因によってサイトカインの産生と放出が調節されるため、周術期における麻酔薬のサイトカイン放出に対する影響を明らかにするためにはさらなる研究が必要である。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、フェンタニルが直接的に免疫担当細胞を抑制することの証明実験を行っていない。第二に、GroupFのPOD1におけるNKCCはGroupNと比較して有意に低下していたが、POD2には両群間で差がなくなっていた。このメカニズムは明らかではなかった。第三に、ICUにおけるプロポフォール総投与量に有意差は無かったがGroupNにおいて多い傾向が認められた。しかし、プロポフォールはNKCCに影響を及ぼさなかったという過去の報告より、プロポフォール投与量の差は今回の研究に影響しないと考えている。

結論として、フェンタニルはフルルビプロフェンと比較して投与開始後24時間で一時的にNKCCを抑制した。この結果より、ICUにおいて術後に長期鎮静を必要とする患者では、鎮痛薬が一時的にNKCCを抑制する可能性があるといえる。