

論文審査の要旨

報告番号	総研第	479号	学位申請者	山田 知嗣
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士 (医学)
	副査	垣花 泰之	副査	田川 義晃
	副査	谷口 昇	副査	宮田 篤郎

Peripheral nerve block facilitates acute inflammatory responses induced by surgical incision in mice.

(末梢神経ブロックはマウスにおいて外科的切開創の急性期炎症反応を促進する)

末梢神経ブロックは循環に影響の少ない周術期鎮痛法として多用されている。術後の疼痛は術後創感染、入院期間と関係していると報告されており、特に整形外科手術においては従来の鎮痛法より末梢神経ブロックを併用した方が短縮すると報告されている。また、末梢神経ブロックの全身への影響は、炎症反応を抑制するという報告、従来の鎮痛と変わらないという報告が混在しており議論の余地がある。一方で、末梢神経ブロックは、細菌感染を起こしている可能性のある手術においては、免疫系を増強させる可能性がある。そこで、本研究ではロピバカインによる坐骨神経ブロックが、手術後の末梢組織における免疫反応に与える影響について検討を行なったものである。

本研究は8~9週のマウス (C57BL/6J) を使用し、坐骨神経ブロックを術後痛モデル作成前に生理食塩水、0.5% ロピバカイン 50 μ l を坐骨神経周囲に注入し、坐骨神経ブロックの効果の評価を行なっている。次に疼痛行動実験を熱刺激 (PAW Thermal stimulator) 及び機械刺激 (von Frey filaments) で評価、末梢における術後早期の好中球浸潤、アポトーシス細胞の分布及びマクロファージの食作用を免疫組織学的に評価し、また、末梢組織での炎症性、抗炎症性、創傷治癒に関わる遺伝子発現を逆転写 PCR 法にて評価した。

その結果本研究では以下の知見が明らかにされた。1) 坐骨神経ブロックは術後2時間の機械、熱刺激の疼痛閾値を減少させたが、それ以降は生食でブロックを行なった群と比較して、大きな差は認めなかった。2) 坐骨神経ブロック群において末梢組織への好中球の浸潤、食作用マクロファージは術後増加していた。3) 炎症性の遺伝子 (IL-1 β 、TNF- α 、COX2) は坐骨神経ブロック群で多く発現しており、抗炎症性の遺伝子 (15-lipoxygenase、heme oxygenase-1) についても同様の結果を認めた。

以上の結果から、末梢神経ブロックは痛みを強くさせることなく創部局所に好中球やマクロファージの浸潤を誘導し炎症を亢進させることが判明した。また、末梢神経ブロックにより、炎症性の遺伝子発現がより早く誘導された。その結果として、創傷治癒を促進する細胞を早期に誘導する可能性が考えられた。また、本研究では末梢神経ブロックにより好中球の浸潤も増加していた。これにより自然免疫を増進させ、創部感染を抑える可能性が考えられる。一方で末梢神経ブロックは抗炎症作用を持つメディエーター (15-L0、H0-1、COX2) を早期に誘導する結果が得られ、アポトーシスを起こした細胞のクリアランスが十分に行われ、創傷治癒に有利に働く可能性が考えられた。

本研究は、ロピバカインによる末梢神経ブロックは、効果が消失した後も術後鎮痛に影響を与える事なく、好中球の浸潤、アポトーシス細胞の除去、早期の炎症性メディエーターの遺伝子発現を増加させることを明らかにし、末梢神経ブロックが及ぼす術後への影響の有効性を示唆した。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。