

氏名	植木 雅也
<p>論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと) The effects of dexmedetomidine on inflammatory mediators after cardiopulmonary bypass (デクスメドミジンが人工心肺後の炎症性メディエータ産生に及ぼす効果)</p> <p>論文要旨</p> <p>【目的】 高度選択的$\alpha 2$-アドレナリン作動薬であるデクスメドミジン(DEX)は、エンドトキシン血症動物モデルにおいて抗炎症作用及び臓器保護作用を持つことが知られている。しかし、人工心肺による全身性炎症反応に対する抗炎症作用や臓器保護作用は知られていない。近年、DNA結合蛋白であるhigh-mobility group box1 (HMGB1)が、敗血症や虚血再灌流モデルにおいて活性化マクロファージや壊死細胞から放出され組織障害を引き起こすことが知られている。今回の研究目的は、人工心肺による全身性炎症反応へのHMGB1発現の関与を確認し、DEX投与がHMGB1を含む炎症メディエータへ与える影響を検討することである。</p> <p>【方法】 本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受け実施し、被験者からは文書による同意を得た。18歳以上の人工心肺を使用する予定心臓外科手術患者60名を対象とし、封筒法で無作為にDEX投与群と生理食塩水投与群に分けた。DEX投与群では人工心肺開始数分後に行われる大動脈遮断後からDEX $1\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$を10分間で経静脈投与し、10分後から$0.5\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$で維持し手術終了まで継続した。血液採取を麻酔導入前(T0)、大動脈遮断1時間後(T1)、大動脈遮断解除1時間後(T2)、大動脈遮断解除4時間後(T3)、術後1日目(T4)、術後3日目(T5)に行い血清HMGB1濃度と血清interleukin (IL)-6濃度をenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)で測定した。一部の患者で好中球nuclear factor-κB (NF-κB)活性をELISAで測定した。また生化学検査を術後3日間行った。</p> <p>【結果】 患者は生理食塩水群19例とDEX群18例に振り分けられた。両群において血清HMGB1値はT0に比べT1、T2で有意に上昇し、DEX群で上昇が有意に抑制された(それぞれ$p=0.0038$、$p=0.002$)。血清IL-6 値も両群でT1以降有意に上昇し、T2~T5においてDEX群で上昇が有意に抑制された(それぞれ$p=0.0022$、$p=0.0047$、$p=0.0026$、$p=0.016$)。好中球NF-κB活性もT1以降両群で有意に上昇し、T2においてDEX群で上昇が有意に抑制された($p=0.005$)。生化学検査では両群で術後AST、LDH、BUN、CK、CK-MB、CRPが上昇した。DEX群ではAST上昇が生理食塩水群と比較し抑えられ、CK-MBが術前の数値に戻るのが比較的早かった。</p> <p>【考察】 本研究において、人工心肺を伴う心臓手術患者で血清HMGB1値、血清IL-6値、好中球NF-κB活性は人工心肺開始後から有意に増加し、DEXの投与によりその上昇は抑制された。HMGB1はマクロファージや好中球からIL-1、IL-6、IL-8、TNF-αなどの炎症性サイトカインの産生を促進する。本研究では血清HMGB1値上昇のピークは血清IL-6値のピークよりも先行しており、虚血再灌流障害により血清HMGB1値が上昇することで血清IL-6値を増加させた可能性が考えられる。HMGB1はreceptor for advanced glycation end products (RAGE)、toll-like receptor (TLR)-2とTLR-4の少なくとも3つの受容体を介し、虚血再灌流障害に重要な役割を果たしている。NF-κB はTLR-4経路を介し活性化される。我々は以前in vitroの研究で、ヒト末梢血へのリポポリサッカライドの刺激に対し、DEXがNF-κB を介しHMGB1などの炎症メディエータの産生を抑制することを示唆している。本研究結果でもNF-κBは抑制されており、今回の研究でも同様の機序でDEXはサイトカインの産生を抑制しているのかもしれない。DEXは肝臓と心臓において僅かではあるが臓器保護作用があることが本研究において示唆された。</p> <p>適切なDEXの投与量や投与方法については今回の研究では一つの方法のみ検討しており、今後さらなる検討が必要である。</p> <p>【結論】 本研究において、DEXが人工心肺を使用した心臓手術において血清HMGB1、IL-6及び好中球NF-κB活性の上昇を有意に抑制させ、抗炎症効果を持つことが示唆された。</p>	

学位論文審査結果要旨

氏 名	植木 雅也				
論文審査委員	主査 所属	生体適応 系	生体構造 部門	佐藤 寛晃	
	副査 所属	生体情報 系	生理情報 部門	尾辻 豊	
		障害機構 系	災害外科 部門	田中 文啓	
		系	部門		
		系	部門		
論文題目					
<p>The effects of dexmedetomidine on inflammatory mediators after cardiopulmonary bypass (デクスメデトミジンが人工心肺後の炎症性メディエータ産生に及ぼす効果)</p>					
学位論文審査結果要旨					
<p>【背景】人工心肺下心臓手術の術中・術後に全身炎症性反応から多臓器傷害を生じることが知られているが、その病態には血液の回路表面との物理的接触や臓器の虚血再還流などの様々な因子が関与しており、一連の障害を完全に抑えることは困難である。近年、壊死細胞や活性化マクロファージから放出・分泌される DNA 結合蛋白である High-Mobility group box 1 (HMGB1) が炎症性サイトカインの産生や好中球の活性化を介して敗血症や虚血再還流傷害の増悪に関与することが明らかとなっている。鎮静薬として広く使用されている高度選択的アドレナリン $\alpha 2$ 受容体作動薬である Dexmedetomidine (DEX) は、細胞保護作用やマクロファージの活性化阻害などの作用により HMGB1 の発現を抑制することが報告されている。本研究は、人工心肺下心臓手術において DEX を投与し、HMGB1 の発現と術中・術後の炎症性反応や多臓器傷害への効果を検証することを目的としたものである。</p>					
<p>【方法と結果】18 歳以上の人工心肺を使用する予定心臓外科手術患者 37 名を無作為に DEX 投与群(19 例)と生理食塩水投与群(18 例)に分けた。DEX 投与群では、大動脈を遮断した直後から 10 分間で $1\mu\text{g}/\text{kg}$ を、それ以降は手術終了まで $0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ を持続的に静脈投与した。麻酔導入前(T0)、大動脈遮断 1 時間後(T1)、大動脈遮断解除 1 時間後 (T2)、大動脈遮断解除 4 時間後 (T3)、術後 1 日(T4)、術後 3 日(T5)に血液を採取し、血清中の HMGB1、interleukin(IL)-6、好中球 Nuclear Factor(NF)-κB 活性を測定し、術直後から術後 3 日まで白血球数 (WBC) と血液生化学 (AST, ALT, LDH, BUN, Creatinine, CK, CK-MB, CRP) を測定して術前の値と比較した。</p> <p>いずれの群も血清 HMGB1 値、IL-6 値、好中球 NF-κB 活性は T1 から上昇し、血清 HMGB1 値は T1 と T2 において、血清 IL-6 値と好中球 NF-κB 活性は T1~T5 まで T0 と比較して有意に上昇したが、DEX 投与によりこれらの上昇は抑制された。WBC と AST, LDH, BUN, CK, CPK-MB, CRP は術後 3 日まで術前と比較して有意に上昇し、これらのうち AST と CPK-MB の上昇は DEX 投与により抑制され、術後 1 日で術前の値まで回復した。</p>					
<p>【結論と考察】DEX は人工心肺下心臓手術の術中・術後の HMGB1 産生を抑制することで、術中・術後の炎症性サイトカイン産生や好中球の活性化を抑制し、心臓や肝臓に対して臓器保護作用を生じる可能性があることを明らかにした。本結果より、人工心肺下心臓手術において、DEX を投与することにより、術中・術後の全身炎症性反応や多臓器傷害を軽減することができる可能性があると考えられた。</p>					
<p>【審査結果】本研究によって、人工心肺下心臓手術において DEX の投与が術中・術後の HMGB1 の発現を介した全身炎症性反応や多臓器傷害を軽減する可能性を明らかにし、人工心肺下心臓手術における DEX のさらなる有用性が示されたものと考え、本学の学位論文として適格であると判断した。</p>					
平成 28 年 4 月 1 日					