

# 高田 正史 論文内容の要旨

## 主 論 文

Preadministration of flurbiprofen suppresses prostaglandin production and postoperative pain in orthopedic patients undergoing tourniquet inflation

ターニケットが用いられる整形外科手術患者においてフルルビプロフェン前投与はプロスタグランジン産生と術後痛を減少させる

高田正史、福崎 誠、寺尾嘉彰、山下和範、稲富千亜紀、高田美和子、澄川耕二

(Journal of Clinical Anesthesia ・ 19 巻 97-100 2007 年)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：澄川耕二教授)

## 緒 言

静脈内投与可能な NSAIDs であるフルルビプロフェンは術後痛の軽減を目的として周術期に頻用されている。最近、手術侵襲前に NSAIDs を投与することで術後痛が軽減する（先制鎮痛）ことが知られているが、その機序は明らかではない。手術侵襲により傷害された組織からはプロスタグランジン (PGs) が産生される。PGs、特に PGE2 は末梢レベルで侵害受容器を感作して一次痛覚過敏を引き起こす。本研究はターニケットが用いられる膝関節手術患者においてフルルビプロフェンの前投与が局所 PGE2 産生と術後痛に与える影響を明らかにすることを目的とした。

## 対象と方法

全身麻酔下に人工膝関節全置換術または前十字靭帯再建術が予定された 32 名を対象とし、無作為にプラセボ群 (A 群、脂肪乳剤、n=16)、フルルビプロフェン前投与群 (B 群、n=16) の 2 群に分け、ターニケット加圧 5 分前に静脈内投与した。カテーテルを患側大腿静脈 (末梢血) と肘静脈 (全身血) に挿入し、それぞれからターニケット加圧前 (T1)、解放前 (T2)、解放後 (T3) に静脈血をサンプリングし、RIA 法を用いて PGE2 血漿濃度を測定した。術後、安静時痛を visual analogue scale (VAS, 100mm) で評価し、鎮痛薬 (ブプレノルフィン) 消費量を帰室後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、12 時間、24 時間後にそれぞれ測定し、術後鎮痛効果を比較検討した。

## 結 果

術後 4 時間まで VAS および鎮痛薬消費量は B 群が A 群より有意に低かった。A 群において、大腿静脈の PGE2 は T1 ( $211 \pm 61$  pg/mL) と比較して T2 ( $359 \pm 105$  pg/mL) で有

意に増加し、T3 (252±77pg/mL) で回復したが、肘静脈 PGE2 は経時的に変化しなかった。B 群においては大腿静脈と肘静脈のいずれにおいても PGE2 は変化しなかった。

## 考 察

本研究の結果は膝関節手術において大腿静脈の PGE2 がターニケット加圧中に増加すること、ならびにフルルビプロフェンの前投与はこの PGE2 増加を抑制して術後痛を軽減させることを示している。

侵害受容刺激から 2-8 時間経過したのちに COX-2 は発現するため、術中～術直後の PGs 産生には主に COX-1 が関与している。そのためターニケット加圧前投与する薬剤としては、COX-1、COX-2 の両者を非選択的に阻害するフルルビプロフェンが COX-2 選択的阻害薬より適していると考えられる。ラットを用いた基礎研究では NSAIDs は用量依存性に虚血再灌流後の痛覚過敏を抑制することが知られている。本研究の鎮痛効果も術早期のみであり、再灌流後の痛覚過敏を軽減している可能性がある。以上より、ターニケット加圧中には末梢での PGE2 が増加して侵害受容器を感作し一次痛覚過敏が形成されていること、そしてフルルビプロフェンの前投与はこのターニケット加圧中の PG 産生の抑制を介して末梢性炎症を減少または遅延させることによって先制鎮痛的に術後痛を軽減させていることが示唆された。

結語として、フルルビプロフェンの前投与はターニケット使用中の局所 PGE2 産生を抑制し、術後早期の疼痛を軽減させた。NSAIDs のターニケット前投与は末梢性炎症を減少または遅延させると考えられた。