恒常性維持を目的とした麻酔管理 —鎮痛の果たす役割—

稲垣喜三^{*1} 山崎和雅^{*2} 大槻明広^{*3}
持田晋輔^{*1} 船越多恵^{*1} 坂本成司^{*1}

〔要旨〕 外科的侵襲で生じる疼痛は、脊髄を介して視床下部に働いて下行性の神経内分泌反応を活性化するとともに交感神経系も活性化し、心血管反応や血液凝固能、代謝機能を亢進させ、免疫機能を低下させる。外科的侵襲による組織障害は炎症反応を助長し、炎症性サイトカインの産生による発痛の増強とさらなる神経内分泌反応の活性化をもたらす。的確な鎮痛手段は、神経幹への侵害情報の入力を減弱あるいは遮断することで、神経内分泌反応を正常化させる。インスリンは、インスリン受容体発現細胞中のAktを活性化して細胞内恒常性を維持するとともに、脂肪組織や骨格筋タンパクの分解を抑制する。鎮痛は、術中の恒常性維持に対して、重要な役割を担っている。

キーワード：鎮痛、神経内分泌反応、インスリン、血糖値、細胞保護効果

はじめに

より良い術後経過を提供するためには、的確な術前評価と確実な術後鎮痛が重要であることは論をまたない。最近では、術中管理の良悪が、術後経過を左右するまでになっている。例えば、術中の厳格な血糖管理が術後の創感染¹⁾や合併症の発生頻度²⁾を低下させる。そのため、麻酔科医には、術中から術後を見据えた麻酔管理を行うことが求められるようになってきている。術中の恒常性を維持し、術後に向けて良好な道程を進むために必要な方策は数限りなく存在するが、本稿では術中鎮痛に焦点を当てて、術中の恒常性維持に果たす鎮痛の役割について述べる。

I 外科的侵襲が周術期に及ぼす影響

術中の麻酔管理において考慮すべき恒常性には、循環や呼吸、代謝、体温、免疫能などがあげられる。これらの恒常性の維持を図るには、手術侵襲によって誘導される神経内分泌反応や炎症反応を抑制することが重要となる³⁾(図1)。外科的侵襲に暴露されると、交感神経系を介して副腎髄質からノルエピネフリンやエピネフリンが分泌され、視床下部-脳下垂体系を介して副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)や成長ホルモン(GH)、抗利尿ホルモン(ADH)が分泌される(図2)。

これらのカテコラミンやホルモンが分泌されると、循環では、末梢血管抵抗が増大し、心拍数が増加することで血圧上昇を招く。さらに、腎血流の低下からレニン-アンギオテンシン系が活性化してア

^{*1} 鳥取大学医学部器官制御外科学講座
麻酔・集中治療医学分野

^{*2} 鳥取大学医学部附属病院手術部

^{*3} 鳥取大学医学部附属病院がんセンター

著者連絡先
〒683-8504

稲垣喜三

鳥取県米子市西町36-1

鳥取大学医学部器官制御外科学講座
麻酔・集中治療医学分野

図3 絶食時(侵襲時)の代謝の変化

ブドウ糖の補給がないと糖(グリコーゲン)を新生するために、脂肪や筋タンパクを分解する。侵襲時には、神経内分泌反応の結果分泌されるコルチゾールやグルカゴンが、脂肪組織や筋タンパクの分解を促進する。新生されたグリコーゲンは、グルカゴンやエピネフリンによって分解が促進され、血中グルコース濃度を増加させるようになる。

泌、インスリンの分泌低下などで高血糖の状態となる。また、術前の絶食によって筋肉や脂肪が分解されて糖に変換されるが、術中に分泌されるカテコラミンは筋肉のタンパク質を分解してアミノ酸に変えて糖新生の基材(アラニン回路)とし、コルチゾールは脂肪を分解してグリセロールと脂肪酸に変えて、グリセロールを糖新生の基材とする(図3)。このため、周術期に必要なエネルギー源は、体構成成分を分解することによって獲得することになる。全身麻酔薬による体温中枢のセットポイント移動は、全身麻酔中の低体温を容認するが、麻酔覚醒時のシバリングの原因となる。

免疫能では、外科的侵襲に反応した視床下部からの下行性経路で、コルチゾールやカテコラミンが分泌される。コルチゾールは、骨髄からの白血球の放出を抑制し、リンパ球や単核球の機能を低下させる。同時に、細胞破壊性Tリンパ球の機能も低下させることで、細胞性免疫能を低下させる。さらに、向炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL)-6の産生を低下させることで、外部からの異物侵入に

対する防御力も低下させる。カテコラミンは、細胞破壊性Tリンパ球の機能を抑制するとともに、免疫応答抑制因子(PGE₂)の産生を促進することで、免疫機能を低下させる⁴⁾。

Ⅱ 外科的侵襲と炎症

外科的侵襲に暴露されると、暴露された局所に炎症反応が生じる。続いて、向炎症性サイトカインが産生・分泌されて、全身性に炎症が広がっていく。侵害刺激の強度に応じて活性化の程度が規定される神経内分泌反応と異なり、炎症の強度は損傷される組織量に依存している。このため、術中・術後の炎症の程度は、術式や手術部位によって大きく異なる。組織損傷の結果、傷害された細胞や血管からブラジキニンやセロトニン(5-HT₃)、アデノシン三リン酸(ATP)、インターロイキンなどの発痛物質が放出され、末梢神経を介して疼痛情報が脊髄後角へ伝達される。一部は軸索反射を介して、末梢神経終末からサブスタンスP(SP)やカルシトニン遺伝子関連タンパク(CGRP)を分泌して、血管拡張や血管透過性

図4 外科的侵襲が局所炎症と疼痛に及ぼす影響

ATP：アデノシン三リン酸，Brad：ブラジキニン，5-HT：セロトニン，IL：インターロイキン，PG：プロスタグランジン，LT：ロイコトリエン，SP：サブスタンスP，CGRP：カルシトニン遺伝子関連タンパク

を亢進させる。プロスタグランジン(PG)とロイコトリエン(LT)も、血管拡張や血管透過性を亢進させ、発熱や腫脹を増大させることで発痛を増強させる(図4)。PGやLTは、シクロオキシゲナーゼ2(COX2)とホスホリパーゼA2(PLA2)の活性化で産生され、発痛物質由来の疼痛や炎症を促進するように働く。これらは発痛物質ではなく、発痛あるいは炎症増強物質である。PLA2はステロイドで、COX2は非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)で、それぞれ活性化を防止できる(図5)。

また、組織損傷により生じた向炎症性サイトカインは血流を介して視床下部に作用して、ACTHやGH、ADHなどのストレスホルモンの分泌を促進して、神経内分泌反応を助長する(図1)。

Ⅲ 術中鎮痛の恒常性維持における役割

図1に示したように外科的侵襲部位からの疼痛情報は、末梢神経を伝導して脊髄後角へ入力されて(1

次ニューロン)、シナプスを介して視床へと伝達される(2次ニューロン)。そして、関連する大脳皮質の領域へ投射される(3次ニューロン)。これらのいずれかの部位で疼痛情報を遮断あるいは減弱すれば、疼痛による神経内分泌反応の活性化を抑制できる。末梢神経領域では、局所浸潤麻酔に始まり、区域麻酔、硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔などの麻酔法で、疼痛情報を制御することが可能である。実際、術前から鎮痛法を実施する先制鎮痛法では、術中のコルチゾールやエピネフリンの分泌を低下させるだけでなく、手術直後と術後1日目のインターフェロン γ (IFN- γ)の産生量を維持して、免疫状態を維持する効果が示されている⁵⁾。さらに、先制鎮痛は、術後の向炎症性サイトカイン産生を有意に減少させる⁶⁾。これらの所見は、術前と術中の十分かつ有効な鎮痛は、患者の外科手術後の予後を改善することを示唆している。

術前から術中を通しての確実な鎮痛は、図2に示

図5 ロイコトリエンと炎症性プロスタグランジンの産生経路

組織損傷による細胞膜破壊でアラキドン酸と細胞膜リン脂質から、炎症促進物質であるロイコトリエンとプロスタグランジンが産生される。ロイコトリエン産生には活性ホスホリパーゼA2が、炎症性プロスタグランジン産生にはシクロオキシゲナーゼ(COX)2の活性がそれぞれ関与している。ホスホリパーゼA2の活性はステロイドで、COX2の活性は非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)で阻害される。

ような経路を初期の段階で遮断するため、最終的に生じる高血糖を防止することができる。術中の高血糖の防止は、上述したように創感染¹⁾や術後の合併症²⁾の発現頻度を低下させるので、患者の予後を改善することにつながる。また、術中の鎮痛は、カテコラミンやストレスホルモンの分泌を抑制するため、末梢血管収縮や心拍数の増加、乏尿の発現頻度を減少させ、術中・術後の横隔膜機能や呼吸時の肋間筋や腹部筋群の筋緊張の程度を改善する⁷⁾。これにより、術中・術後の有害な心血管事象の発生や周術期の肺合併症の発生を低下させることで、患者の予後を改善することになる。

術中鎮痛は、手術による組織損傷に由来するサイトカイン産生を抑制することは困難であるが、サイトカインや組織損傷で放出される発痛物質が末梢神経を刺激して生じる疼痛の脊髄後角への入力を減弱させることで、二次的に誘導される神経内分泌反応を抑制する。脊髄後角への疼痛情報の入力の遮断や

減弱は、局所浸潤麻酔や伝達麻酔、硬膜外麻酔などの神経ブロック法とオピオイドの局所あるいは全身投与によって達成される。特にオピオイドは、末梢神経、脊髄、脊髄上の中樞神経系の各部位において有効に疼痛情報の上行を阻害するとともに、下行性抑制系を活性化させる。また、ステロイドやNSAIDによる先制鎮痛は、組織損傷に由来するアラキドン酸カスケードの進行を阻害することで、疼痛の増強因子であるPGとLTの産生を抑制するので、炎症や疼痛刺激の増悪を回避することができる。これらの効果は術後の疼痛程度を低下させるので、術後鎮痛薬の必要量を減少させることにつながり、鎮痛薬によって発生するさまざまな合併症の発現頻度を低下させる。こうした配慮は、患者の早期離床や早期退院につながる。

IV 術中の代謝に関する恒常性

体重70kgの一般成人のグリコーゲン保有量は、

図6 インスリンの細胞保護機構

4量体のインスリン受容体にインスリンが結合すると3つの経路を介して、細胞内AktとPKCが活性化する。これらの酵素は、細胞内にあるグルコーストランスポーター4(GLUT4)を細胞膜上に表出させて、血液中のグルコースを細胞内に取り込むように働くと同時に、細胞膜上に表出したGLUT4を細胞内に格納させる酵素を抑制する。

〔文献8〕より引用・改変〕

肝臓や骨格筋、血液・細胞外液を合わせて1,580Kcalといわれている。細胞内グリコーゲンが成人の内因性エネルギー源に占める割合は、わずかに0.6%である。内因性エネルギー源のほとんどは貯留脂肪(84.5%)であり、続いて細胞内タンパク質(14.8%)である。ブドウ糖の代謝速度は0.5g/kg/日であり、50Kcal/kg/日のエネルギーを供給している。安静臥床時に必要なエネルギーは30～33Kcal/kg/日であるので、体重70kgの成人の細胞内グリコーゲンをすべてブドウ糖に転換したと仮定すると、その蓄積されたグリコーゲンは、ブドウ糖の外部からの補給がない場合には、 $1,580 / (30 \times 70) \div 0.75$ の計算式から約18時間で枯渇することになる。手術前日の絶飲食時間を考慮すると、患者のグリコーゲン量は手術室入室時には大半が失われていることになる。こういう状態でエネルギーを確保するためには、脂肪を分解して糖を新生する必要がある。そのため、飢餓状態や血中ブドウ糖が有効利用されない状態では、ケトン体が増加することになり、酸塩基平衡で

アシドーシスを呈することになる。

交感神経の活性化や神経内分泌反応の亢進、サイトカインの産生は、膵β細胞からのインスリンの分泌を抑制すると同時に、グリコーゲンの分解を促進する。このため、高血糖状態が生じることになる。インスリンは、細胞膜上の4量体のインスリン受容体に結合すると、図6に示すような経路を介して、細胞内恒常性維持に重要な働きをする細胞内情報伝達物質であるAktやPKC(protein kinase C)(λ, ξ)を活性化させる。これらのメディエーターは、細胞内に格納されているグルコーストランスポーター4を細胞膜上に表出させることで、血中のブドウ糖を細胞内に取り込む⁸⁾。Aktは、血管内皮細胞をはじめとするさまざまな細胞の恒常性を維持するのに必要なリン酸化酵素である。細胞内に取り込まれたブドウ糖は、図7の左端の経路で分解されて、再びグリコーゲンに合成されて貯蔵される。しかし、最終段階の分解酵素であるGAPDH(glyceraldehyde-3-phosphate-dehydrogenase)は、組織の虚血や低

図7 細胞内解糖系の破綻時に作動する4つの解糖系

正常な解糖系に働くGAPDH(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase)の機能が、外科的侵襲や虚血再灌流で生じる活性酸素種で抑制されると、細胞内の4つの経路が作動して細胞内に取り込まれたブドウ糖を分解する。

〔文献8〕より引用・改変〕

酸素で傷害されやすく、特に活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)で傷害されやすい。脊髄後角への疼痛情報入力遮断の程度が弱いと、交感神経系の活性化で血管収縮が起こるとともに、前根神経の活性化による筋収縮が生じる。これらが合わさると、局所低灌流が発生して組織低酸素状態を惹起する。そして、低pH疼痛物質が組織から放出されて末梢神経を刺激し、疼痛を増強させるという悪循環を形成する。したがって、不十分な鎮痛状態は、GAPDHの働きを著しく低下させる。GAPDHの酵素活性が低下すると、細胞内でポリオール経路、ヘキソサミン経路、AGE産生経路、DAG産生経路の4つの解糖経路が動き出す⁸⁾。これらの経路の最終代謝産物は、血管内皮細胞障害や血管拡張障害を生じさせて、微小循環を傷害する。すなわち、UDP-N-アセチルグルコサミン(UDP-N-GlcNAc)はNF- κ Bなどの転写因子を活性化して血管炎を発症させ、AGE(advanced glycation end-product)はNF- κ Bなどの転写因子を活性化してTNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6を産生すると同時にiNOSやPAI-1を産生す

る。DAG(diacyl glycerol)は、血管内皮細胞のPKC- β を活性化してeNOSの産生を抑制することで、血管拡張を阻害する。

内因性のインスリン分泌はもとより、外因性のインスリン投与も、インスリンのインスリン受容体への結合の機会を増加させ、インスリン受容体発現細胞内部環境の恒常性の維持を図ることが可能である^{9), 10)}。また、有効な鎮痛手段は、内因性のインスリン分泌機能を維持するとともに、局所虚血を防止することでGAPDHの酵素機能を維持してグルコースの正常な解糖系を保持する機能を有しているといえる。

V 術中輸液におけるブドウ糖の功罪

術中輸液のブドウ糖の必要性については、意見の分かれるところである。不十分な鎮痛下では神経内分泌反応が亢進して、最終的に高血糖を招来することは明らかである。反対に、十分な鎮痛下ではインスリン分泌が維持され、神経内分泌反応も過剰に亢進しないと考えられるので、ブドウ糖の投与は術中・

図8 1%ブドウ糖投与の血糖値と脂肪や筋タンパクの代謝に及ぼす影響

- a: 1%ブドウ糖加酢酸リンゲル液を投与された群(Group G)とブドウ糖を含まない酢酸リンゲル液を投与された群(Group R)における血糖値の経時的变化. Group Gの血糖値は, T1～T4のポイントで前値よりも有意に増加し, Group Rの血糖値と比較しても有意に高かった.
T0: 麻酔導入前, T1: 麻酔導入後1時間, T2: 麻酔導入後2時間, T3: 麻酔導入後3時間, T4: 手術終了時
* p<0.05 vs. T0, #p<0.05 vs. Group R
- b: 手術終了時(T4)の血中ケトン体濃度は, Group Rで前値(T0)と比較して有意に増加し, Group Gの血中ケトン体濃度と比較しても有意に高かった. インスリン分泌は両群間に有意差を認めなかったが, Group Gで前値と比較して増加する傾向を示した.
* p<0.05 vs. T0, #p<0.05 vs. Group R
- c: 3-methyl histidineの血漿濃度は, 手術終了時にGroup Gで前値よりも減少し, 反対にGroup Rでは増加した.
#p<0.05 vs. Group R

術後のエネルギー代謝を改善させる可能性がある。筆者らは、耳鼻咽喉科と口腔外科の疼痛が強いと思われる症例を同様の麻酔法で管理して、低濃度(1%)ブドウ糖加酢酸リンゲル液と無糖の酢酸リンゲル液が術中と術後早期の代謝にどのような影響を与えるのかを検討した。その結果、ブドウ糖無添加群と比

較して、ブドウ糖添加群では血糖値は有意に増加したが150mg/dlを超えることはなく、インスリン活性もわずかに亢進した(図8a, b)。脂肪分解の指標であるケトン体は、ブドウ糖添加で有意に低い値となった(図8b)。筋タンパク崩壊の指標である3-methyl histidineも、ブドウ糖添加で術中の増加

率を抑制することができた(図8c)¹¹⁾。炎症を助長するブドウ糖と抗炎症に働くインスリンの相互関係により術中や術後の炎症が規定されるとするならば、筆者らは、ブドウ糖を補給せずにインスリン活性を増加させない輸液よりは、多少血糖値は増加するがブドウ糖を補給してインスリン活性を増大させて血管内皮細胞をはじめとするさまざまな細胞の恒常性維持を図る輸液の方が優れているのではないかと考えている。さらに、ブドウ糖補給による脂肪や筋タンパクの分解を抑制する効果は、術後の異化亢進に対応するエネルギー源の確保という利点も有する。

結論として、的確な先制鎮痛や術中鎮痛は、神経内分泌反応の過剰な亢進を抑制することで、術中の高血糖を防止するだけでなく抗炎症効果も発現させる。インスリン活性の増大は、インスリン受容体発現細胞の恒常性を維持させるだけでなく、術中のブドウ糖供給の道を拓いて術中・術後のエネルギー代謝を改善することができる。術中の生体の恒常性維持のみならず細胞レベルにおける恒常性維持に関しても、鎮痛は重要な役割を演じているといえる。

本稿の要旨は、日本臨床麻酔学会第29回大会(2009, 浜松)教育ランチョンセミナーにて発表した。

参考文献

- 1) Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, et al. : Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 67 : 352-362, 1999
- 2) Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y, et al. : Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology* 103 : 687-694, 2005
- 3) Liu S, Carpenter RL, Neal JM : Epidural anesthesia and analgesia : Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 82 : 1474-1506, 1995
- 4) 佐登宣仁 : 手術・麻酔による免疫系への影響, 麻酔科学スタンダードⅢ基礎, 小川節郎ほか編, 克誠堂出版, 東京, 2004, 198-203
- 5) Ahlers O, Nachtigall I, Lenze J, et al. : Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 101 : 781-787, 2008
- 6) Beilin B, Bessler H, Mayburd E, et al. : Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology* 98 : 151-155, 2003
- 7) Manikian B, Cantineau JP, Bertrand M, et al. : Improvement of diaphragmatic function by a thoracic extradural block after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 68 : 379-386, 1988
- 8) 松田直之 : 周術期の血糖コントロールの意義, 臨麻 31 : 1021-1031, 2007
- 9) Amaravadi R, Thompson CB : The survival kinases Akt and Pim as potential pharmacological targets. *J Clin Invest* 115 : 2618-2624, 2005
- 10) Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, et al. : Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin : relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 99(Suppl 1) : 15-26, 2007
- 11) Yamasaki K, Inagaki Y, Mochida S, et al. : Effect of intraoperative acetated Ringer's solution with 1% glucose on glucose and protein metabolism. *J Anesth* 24 : 426-431, 2010

Anesthetic Management toward Maintaining Intraoperative Homeostasis : Roles of Preemptive and Intraoperative Analgesia

Yoshimi INAGAKI^{*1}, Kazumasa YAMASAKI^{*2}, Akihiro OTSUKI^{*3},
Shinsuke MOCHIDA^{*1}, Tae FUNAKOSHI^{*1}, Seiji SAKAMOTO^{*1}

^{*1}Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Faculty of Medicine, Tottori University

^{*2}Division of Operating Theater, Tottori University Hospital

^{*3}Center for Cancer Medicine, Tottori University Hospital

Surgical stress activates the descending neuroendocrine system from the hypothalamus through the ascending pathway of the spinal cord on conduction of noxious stimuli, resulting in increase in the release of stress hormones such as adrenocorticotrophic hormone (ACTH), growth hormone (GH) and antidiuretic hormone (ADH). Those stress hormones increase cardiovascular response, intraoperative metabolism and blood coagulability, and decrease immune function. Moreover, tissue damage due to surgical insult produces proinflammatory cytokines enhancing the degree of noxious stimuli and neuroendocrine responses. Taking appropriate analgesic measures prevents excessive activation of the neuroendocrine system and axon reflex of noxious stimuli, thereby normalizing immune function and metabolism and attenuating vasodilation and vascular permeability.

Normalization of the neuroendocrine system via analgesic procedures can avoid hyperglycemia by maintaining endogenous insulin secretion from pancreatic β cells. Insulin activates intracellular Akt, an indispensable phosphorylative enzyme in maintaining homeostasis, in endothelial cells. Both endogenous and exogenous insulin have cytoprotective effects. As exogenous glucose administration stimulates secretion of endogenous insulin for protecting endothelial cell function and suppresses decomposition of fat and skeletal muscle protein for the synthesis of glycogen during surgery, the addition of glucose to intraoperative fluids is considered to be beneficial for preparing for excessive postoperative catabolism. In conclusion, appropriate preemptive and intraoperative analgesia play a significant role in maintaining of homeostasis.

Key Words : Analgesia, Neuroendocrine response, Cytoprotection, Insulin, Metabolism