



麻醉と侵襲防御

長崎大学医学部麻醉科
澄川耕二

退任記念講演 2012. 02. 13

環境と適応

—生命観の歴史的醸成—

- **ヒポクラテス** (ギリシャ、BC460-377)

「健康は生命維持と生命破壊因子の調和であり、
病気は調和が破綻した状態である」

- **クロード・ベルナール** (フランス、1813-1878)

「生体の特質は内部環境の維持にある」

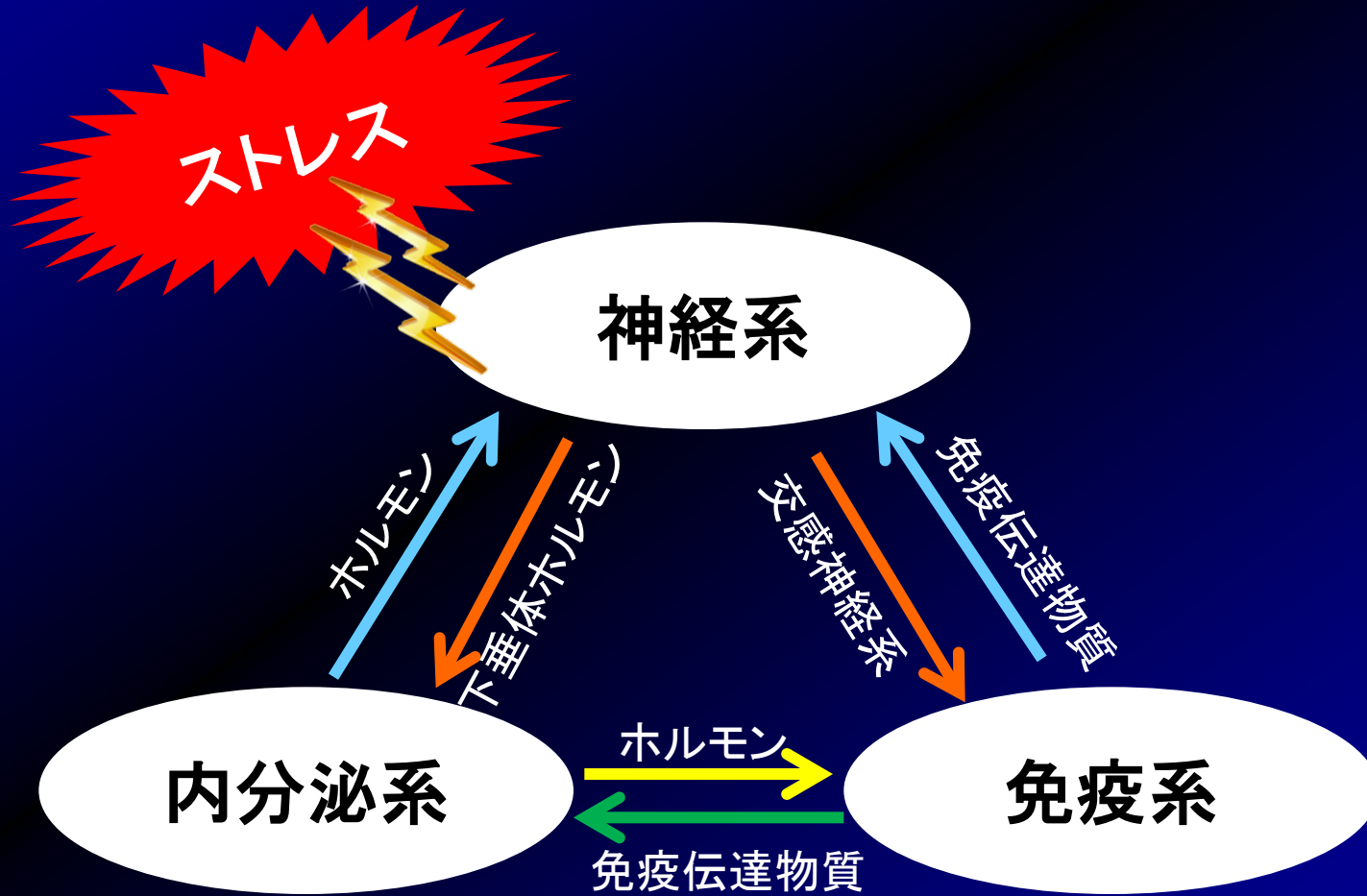
- **キャノン**(アメリカ、1871-1945)

「体内の定常状態をホメオスターシス」とよぶ

- **ハンス・セリエ**(カナダ、1907-1972)

「ホメオスターシスを乱す刺激をストレッサーとよび、これによる障害をストレス」と名付ける

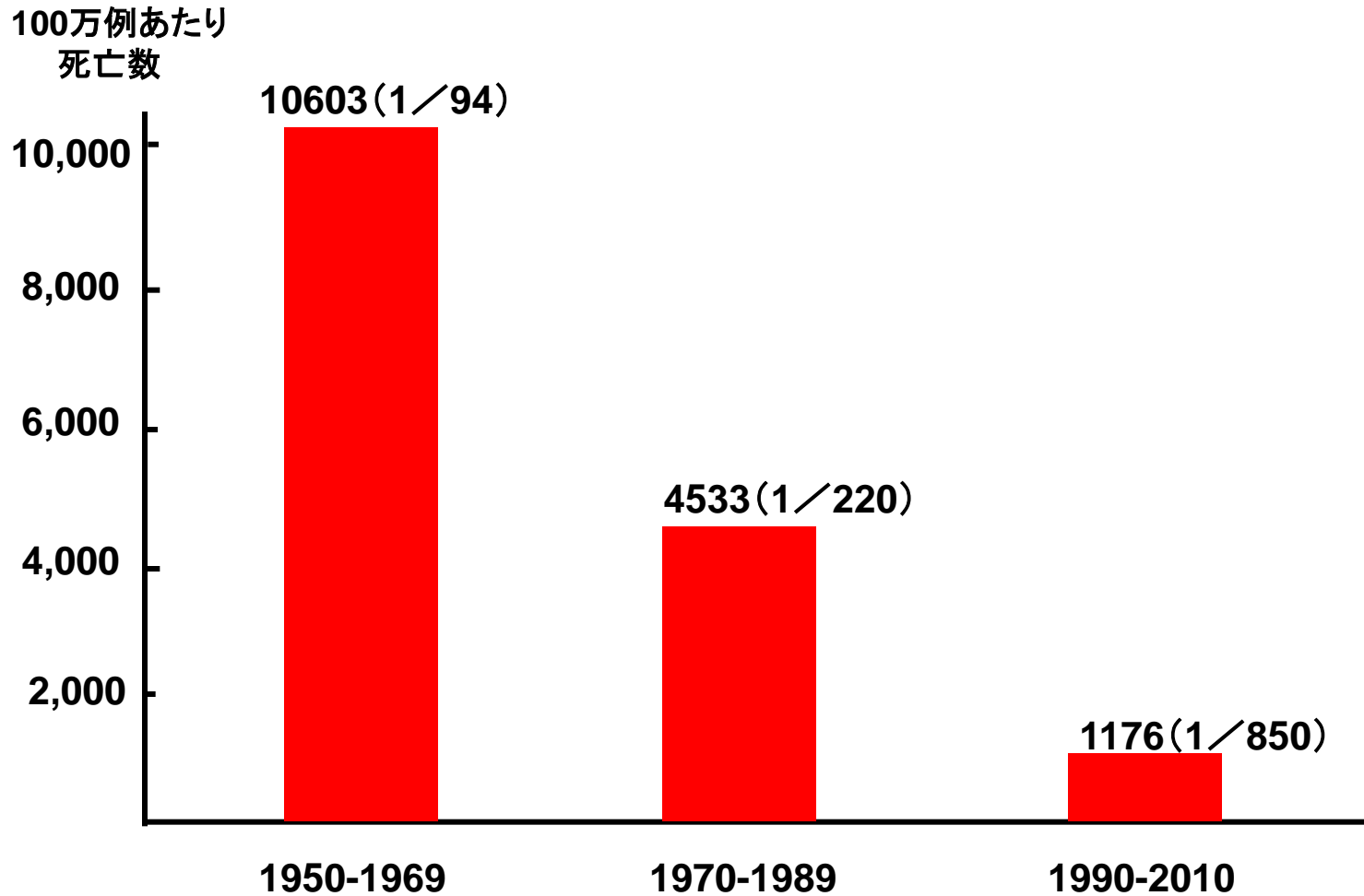
ストレス(侵襲)に対する生体反応



周術期における侵襲

- 不安・恐怖
- 麻酔
- 組織損傷
- 疼痛
- 体温変化
- 栄養基質の不足
- 感染
- 出血
- 組織低灌流

全身麻酔下手術における死亡率の推移(世界)



手術死亡率低下の背景

- 手術の低侵襲化
- 麻酔管理法の進歩
- 患者の重症度はむしろ高度化

麻酔の役割の進化

「痛みをなくすこと」から

「全身管理と侵襲防御」へ

全身管理

- 心身の両面を総合的に管理すること
— Total Care
- 自力生存が困難な状態を管理すること
— Critical Care

周術期の侵襲防御

- 手術は生涯で経験するもっとも大きな侵襲のひとつである。
- 侵襲となる因子を同定し、それぞれに特異的に対処する必要がある。
- 侵襲制御が不能になると危機的状态に陥る

手術死亡率比較(全身麻醉下手術)

世界 (1990 - 2010年)	日本 (1999 - 2002年)	長崎大学 (2003 - 2012年)
0.12%	0.07%	0.07%

危機的併發症發生率(日本): 0.2%

手術死亡の原因と割合(日本)

原因	割合(%)
出血性ショック	50.1
術前・術中心筋虚血	8.4
多臓器不全・敗血症	8.4
手術手技	5.5
術前循環器系合併症(心筋虚血以外)	3.4
術前中枢神経系合併症	3.2
肺塞栓	2.1
術前呼吸器系合併症	1.9

長崎大学病院ICUにおける 死亡率と主要死因

ICU-A年間入室患者数：490～510名
入室患者死亡率：7.4%

死因	一般的死亡率
1. 多臓器不全	50～90%
2. 心不全	2～20%
3. 敗血症性ショック	45%
4. 急性呼吸促迫症候群 (ARDS)	40～50%

ASA全身状態分類と手術死亡率(日本)

予定手術		緊急手術	
ASA分類	手術死亡率 (／1万例)	ASA分類	手術死亡率 (／1万例)
1	0.3	1E	0.3
2	1.4	2E	2.5
3	9.1	3E	33
4	59	4E	349
5	83	5E	1,868

侵襲防御に関する 教室の研究

- 循環動態
- 虚血・再灌流障害
- 疼痛
- 気道病態
- 敗血症

心筋虚血・再灌流障害 に対する防御

- 血行動態の最適化
心筋酸素需給バランスの維持
- コンディショニング
内在性防御機構の活性化

Murry CE, et al.:

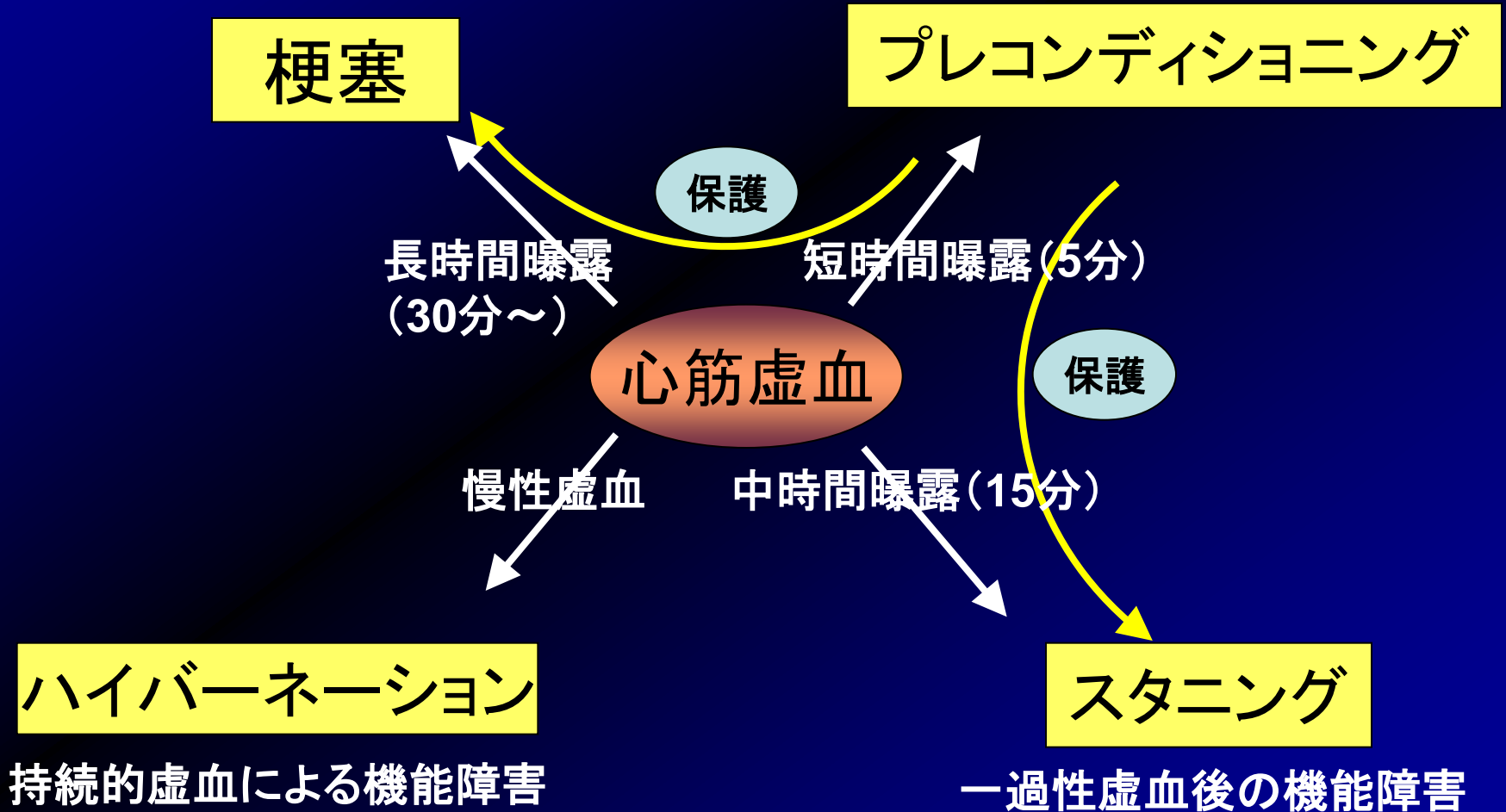
*Preconditioning with ischemia: a delay of
lethal injury in ischemic myocardium*

Circulation 74: 1124, 1986

虚血プレコンディショニング:

短時間の虚血に暴露されることにより、
その後の虚血・再灌流傷害が抑制される現象

心筋虚血の結果



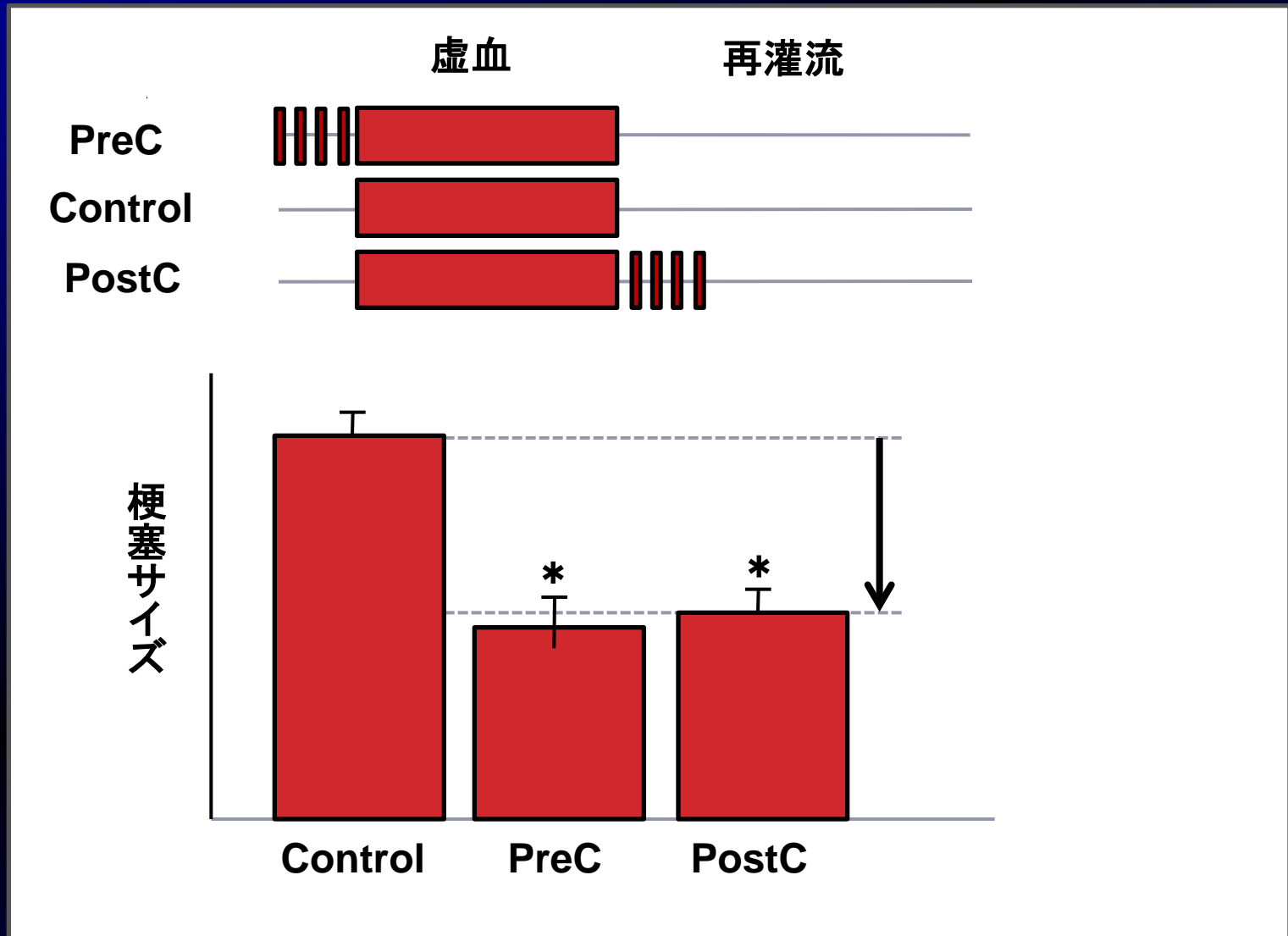
プレコンディショニングを生じる臨床状況

- PCI 施行時のバルーン拡張のくり返し
- 梗塞前48時間以内の狭心症
- ウォームアップ現象：運動負荷テスト時

虚血コンディショニング

- プレコンディショニング
 - 早期 ~120分
 - 後期 24~72時間
- ポストコンディショニング
- リモートコンディショニング

プレコンディショニングとポストコンディショニング

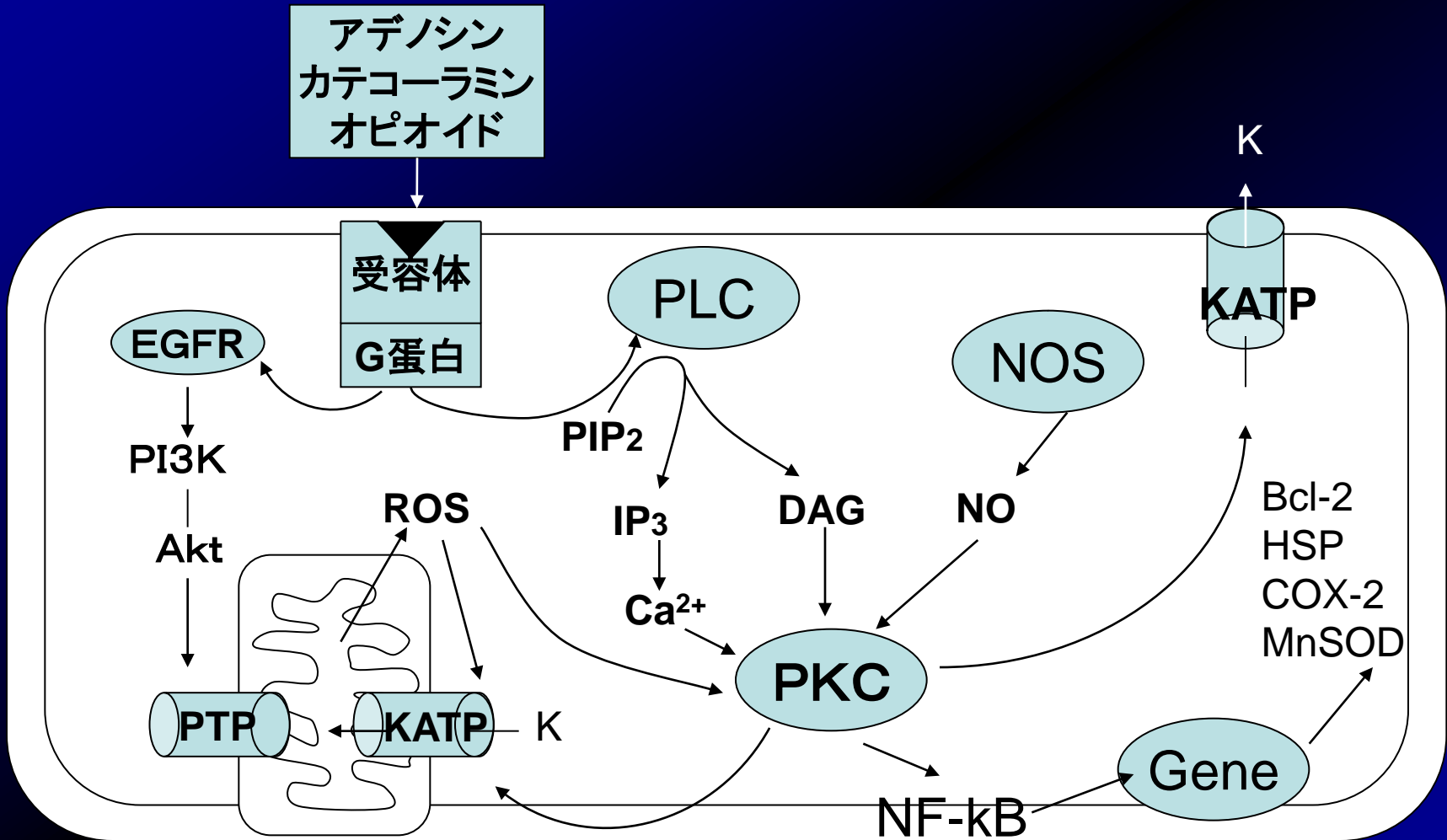


コンディショニング効果を示す臓器

脳 心臓 肺 肝臓 腎臓

骨格筋 脊髄 網膜 腸管

心筋コンディショニングの機序



PTP: Permeability transition pore (膜透過性遷移孔)

EGFR: epidermal growth factor receptor

ミトコンドリアの構造



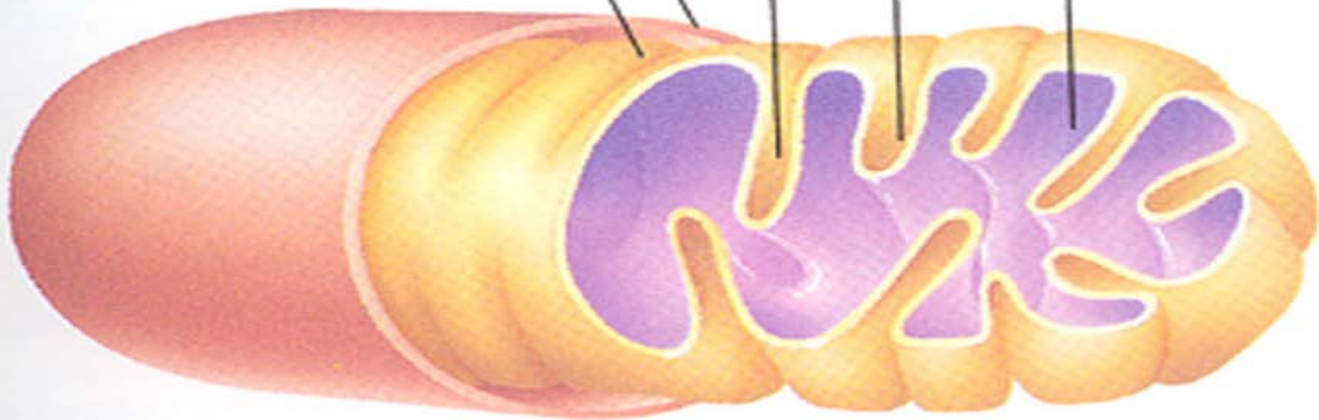
a.

double
membrane

outer membrane
inner membrane

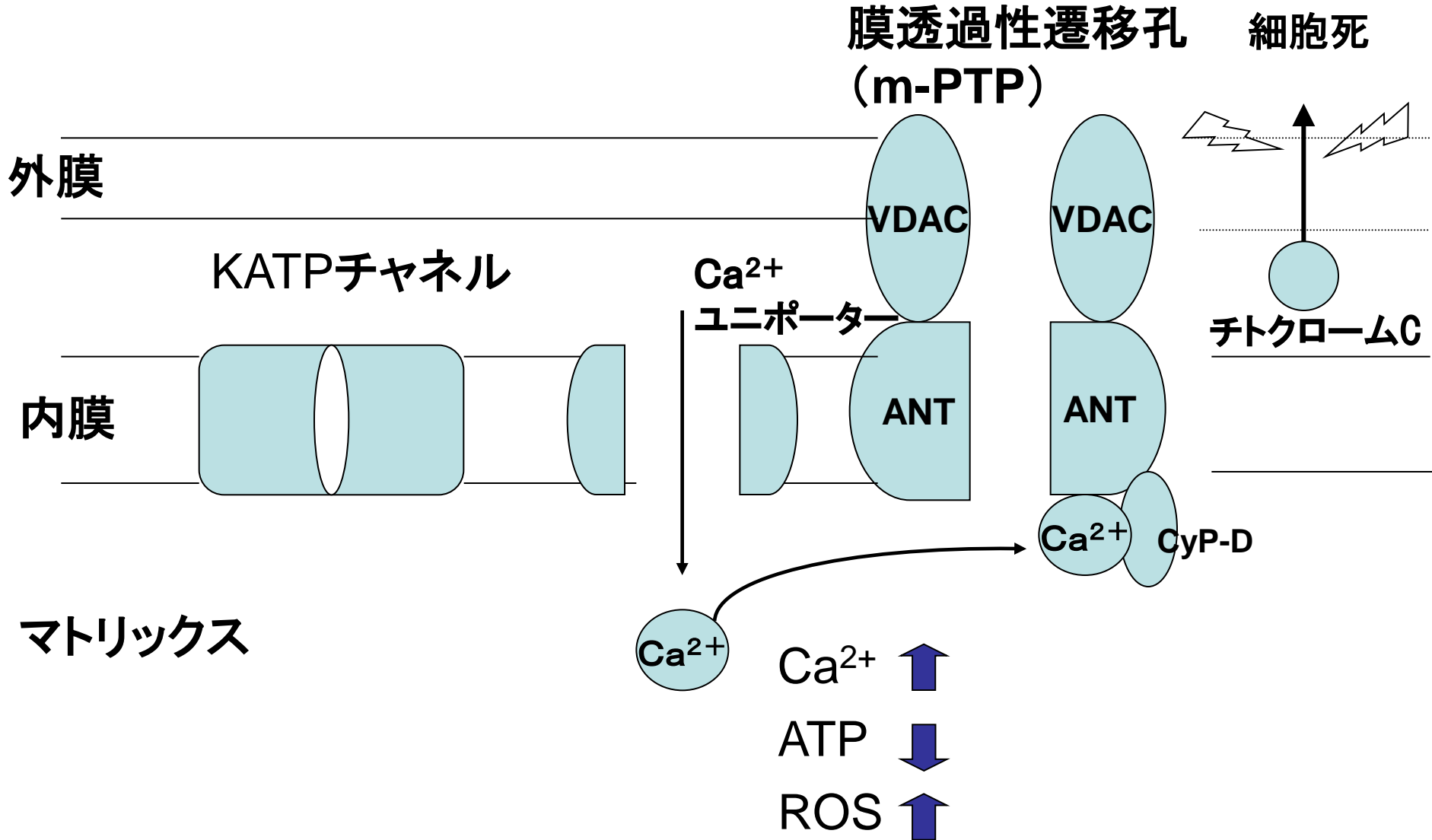
cristae

matrix

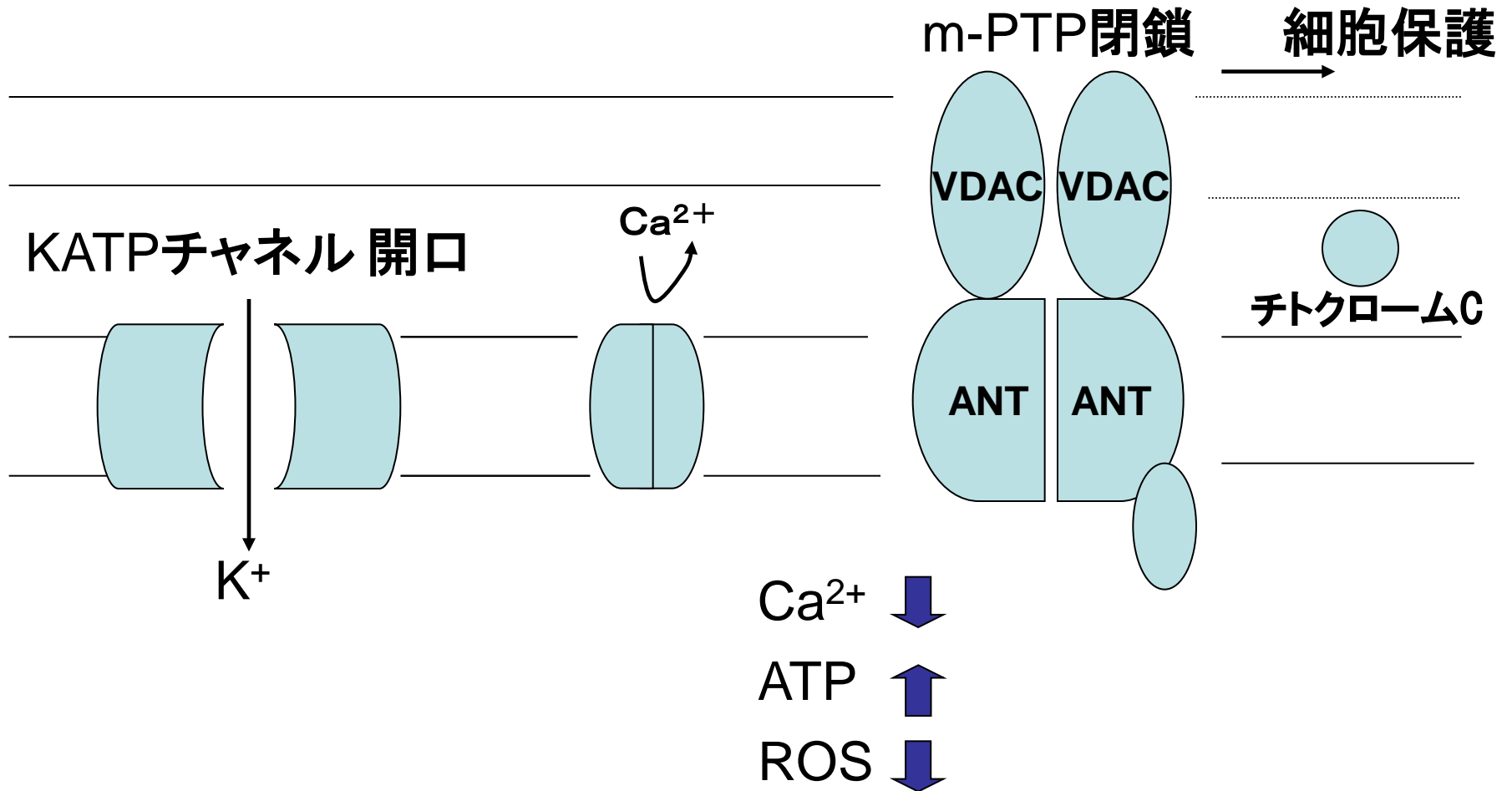


b.

ミトコンドリア: 虚血—再灌流



ミトコンドリア: プレコンディショニング + 虚血一再灌流

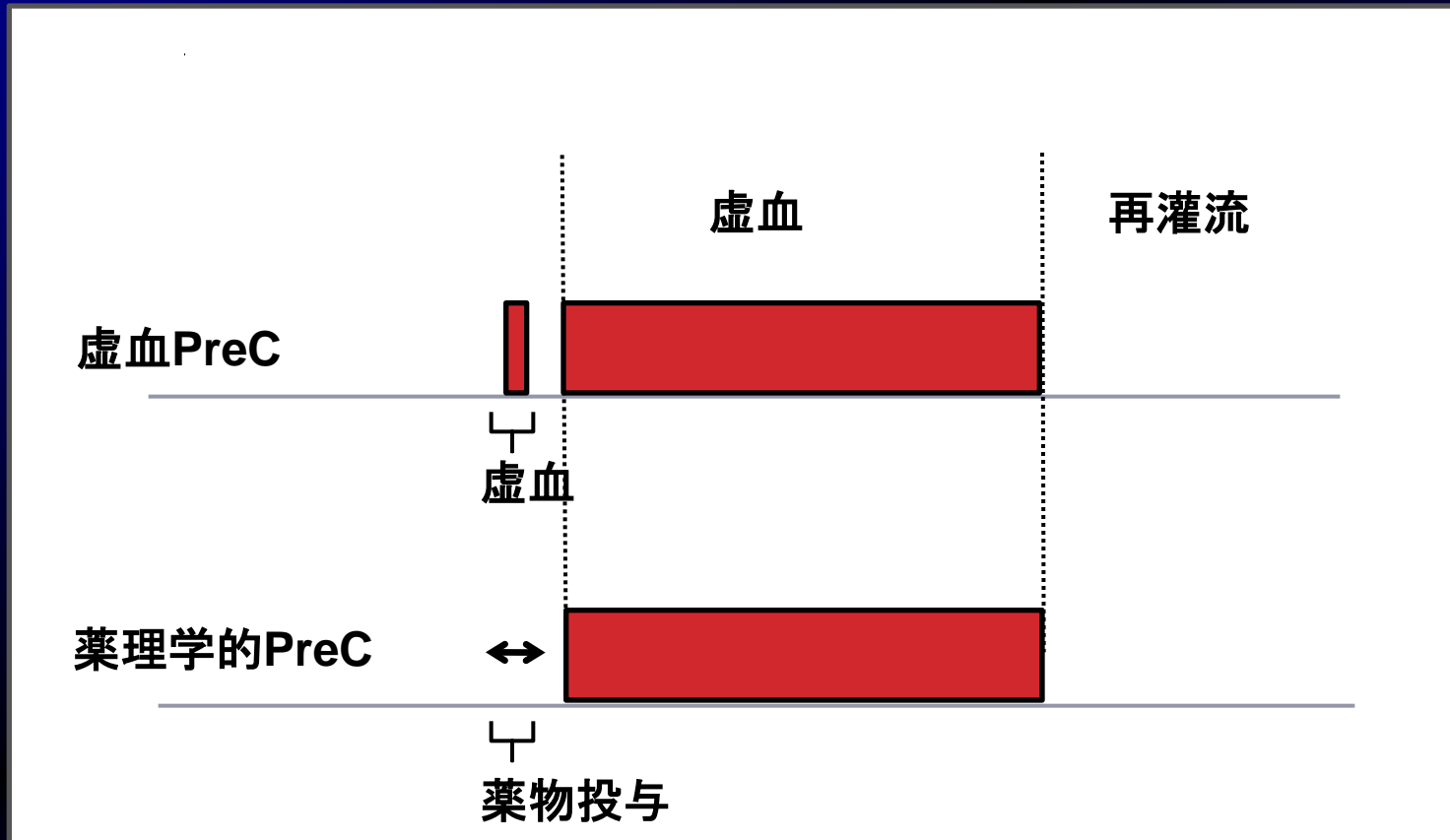


薬理的コンディショニング グ

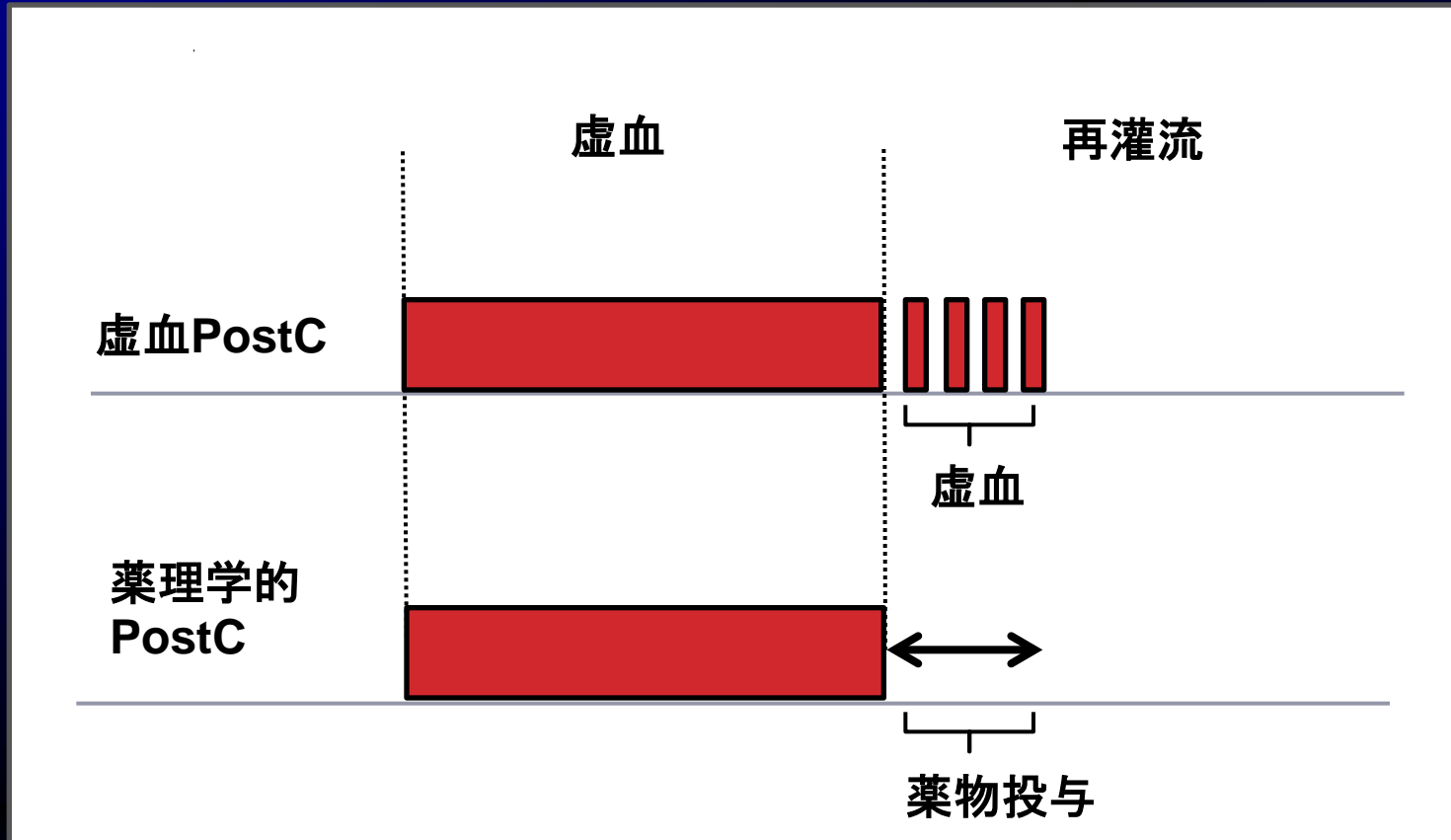
Pharmacological conditioning

虚血前または後に薬物を投与することにより、虚血コンディショニングと同じメカニズムで虚血・再灌流障害を抑制する現象

虚血PreCと薬理学的PreC



虚血PostCと薬理学的PostC



薬理的コンディショニング法の開発 —教室における近年の研究対象薬—

デクスメトミジン

(α_2 作動薬)

Guo, Sumikawa: Anesth Analg100:629, 2005

Yoshitomi, Sumikawa: Shock 38:92, 2012

シベレスタット

(エラスターゼ阻害薬)

Akiyama, Sumikawa: J Anesth 24:575-581, 2010

Na⁺/Ca²⁺ 交換輸送体阻害薬

Yoshitomi, Sumikawa: J Anesth 19:124. 2005

ファスジル

(Rohキナーゼ阻害薬)

Maekawa, Sumikawa: Circulation cont 33:96-103, 2012

Ichinomiya, Sumikawa: Cardiovasc Diabetol. 11: 28, 2012

水素

Sakai, Sumikawa: Scand Cardiovasc J Online 1-7, 2012

オルプリノン

(PDEⅢ阻害薬)

Tosaka, Sumikawa: J Anesth. 21:176, 2007

Matsumoto, Sumikawa: Cardiovasc Drugs Ther 23:263, 2009

Tosaka, Sumikawa: J Cardiovasc Pharmacol Ther 16:72, 2011

ミルリノン

(PDEⅢ阻害薬)

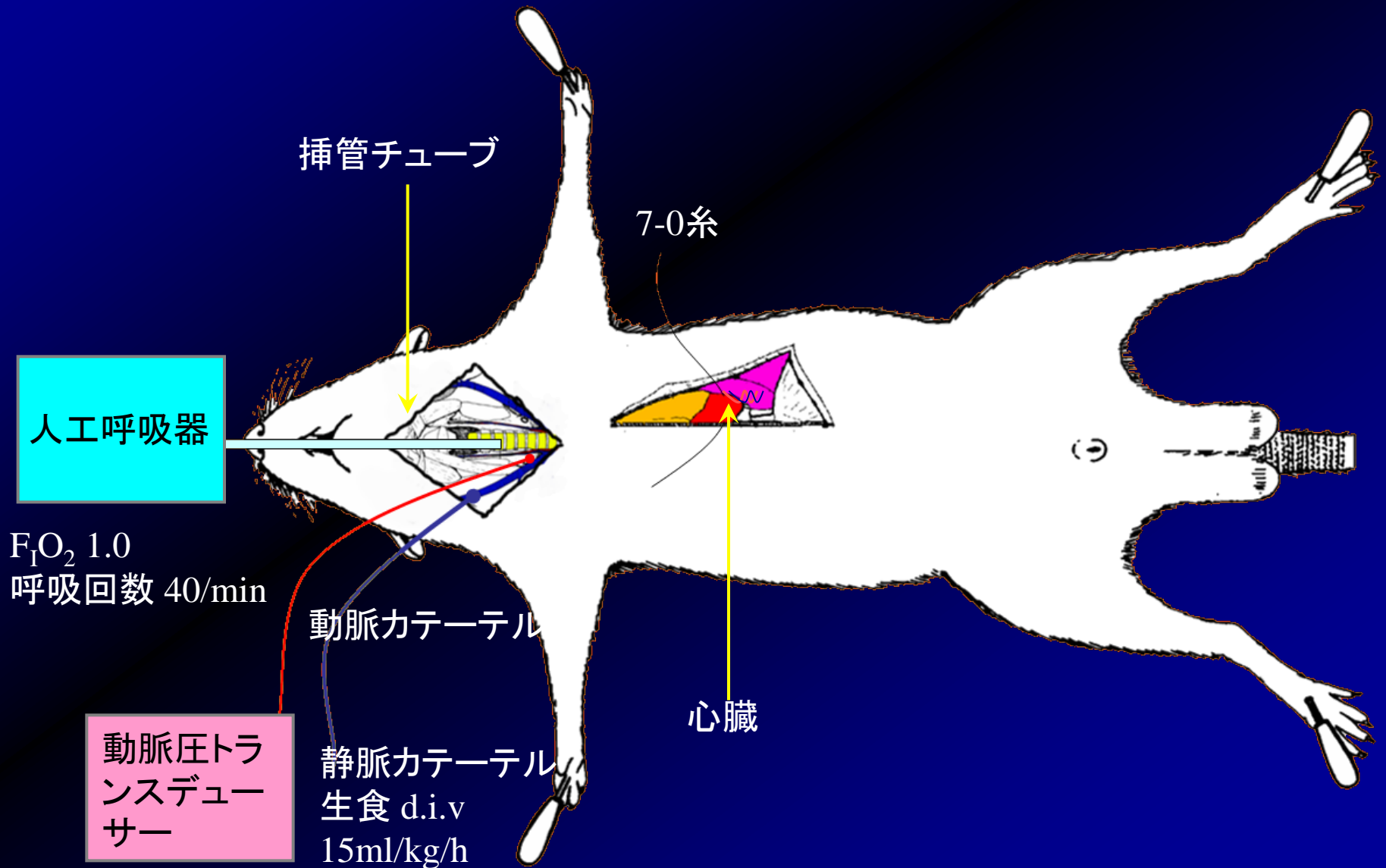
Use, Sumikawa: Cardiovasc Drugs Ther. 20: 327, 2006

レボシメンタン

(Caセンシタイザー)

Matsumoto, Sumikawa: Cardiovasc Diabetol. 11:4, 2012

ラット心筋梗塞モデル (Surgical procedure)



組織標本

虚血危険領域



パテントブルーダイ
心腔内注入後

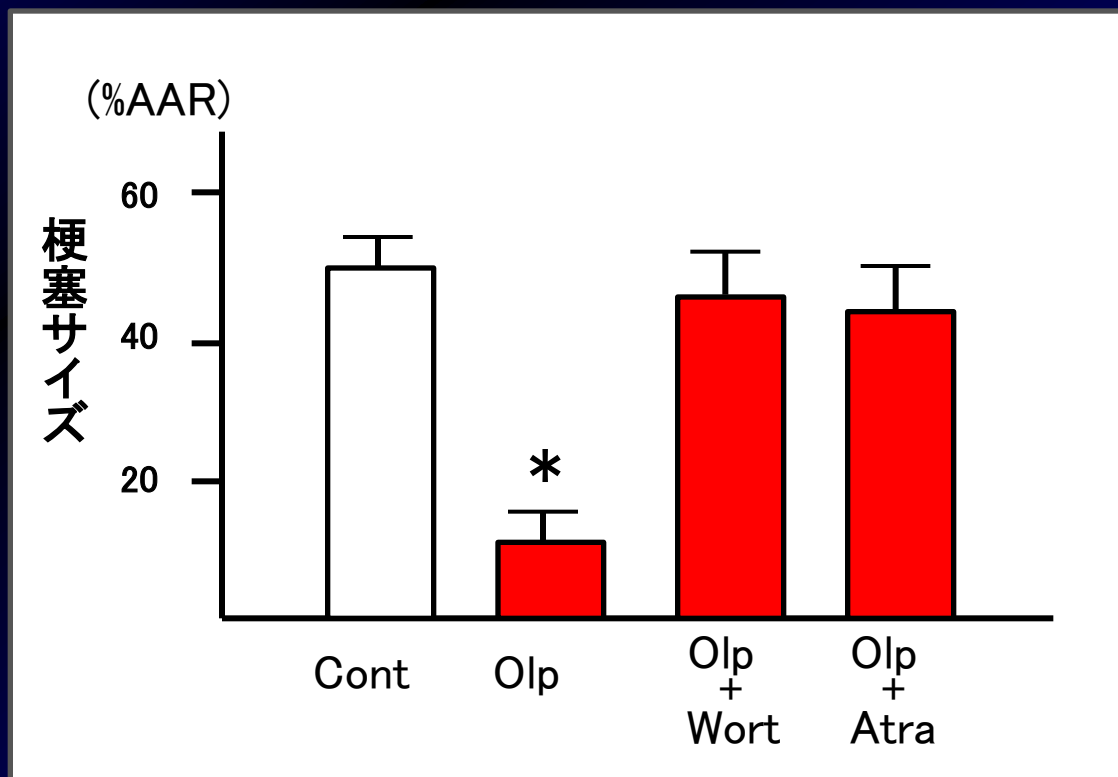
心筋梗塞巣



TTC染色後

オルプリノンのプレコンディショニング作用 —ラット心筋梗塞モデル—

オルプリノンはプレ
コンディショニング
作用を示すが、こ
れにはPI3K-Akt
経路とm-PTPが介
在する



イソフルランとオルプリノンの作用機序の違い

イソフルランの作用にはPKC、m-KATPチャンネル、PI3K-Aktが関与する。

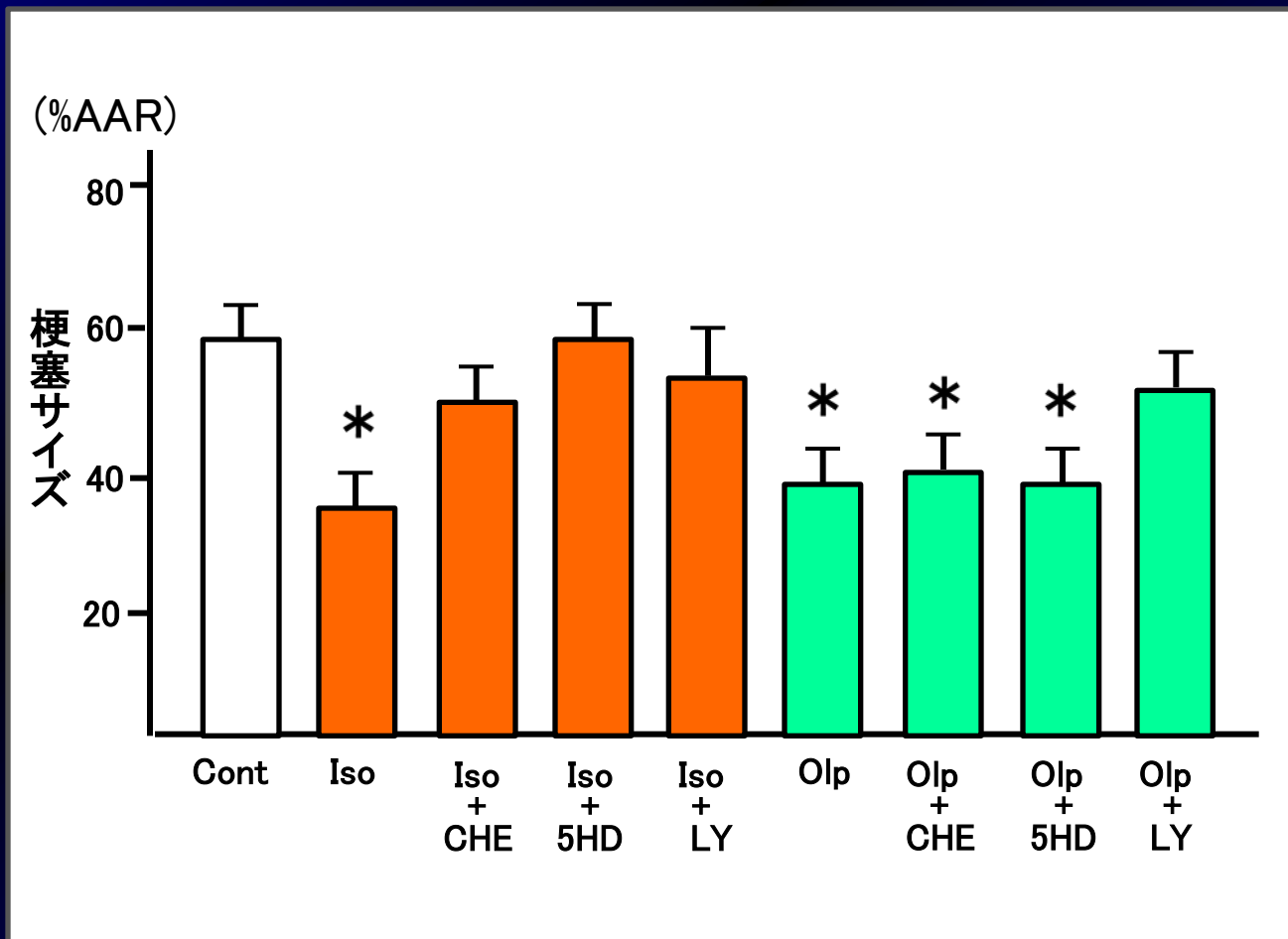
オルプリノンの作用にはPI3K-Aktのみ関与する。

CHE: PKC阻害薬

5HD: m-KATP

チャンネル阻害薬

LY: PI3K-Akt 阻害薬



心筋スタニング

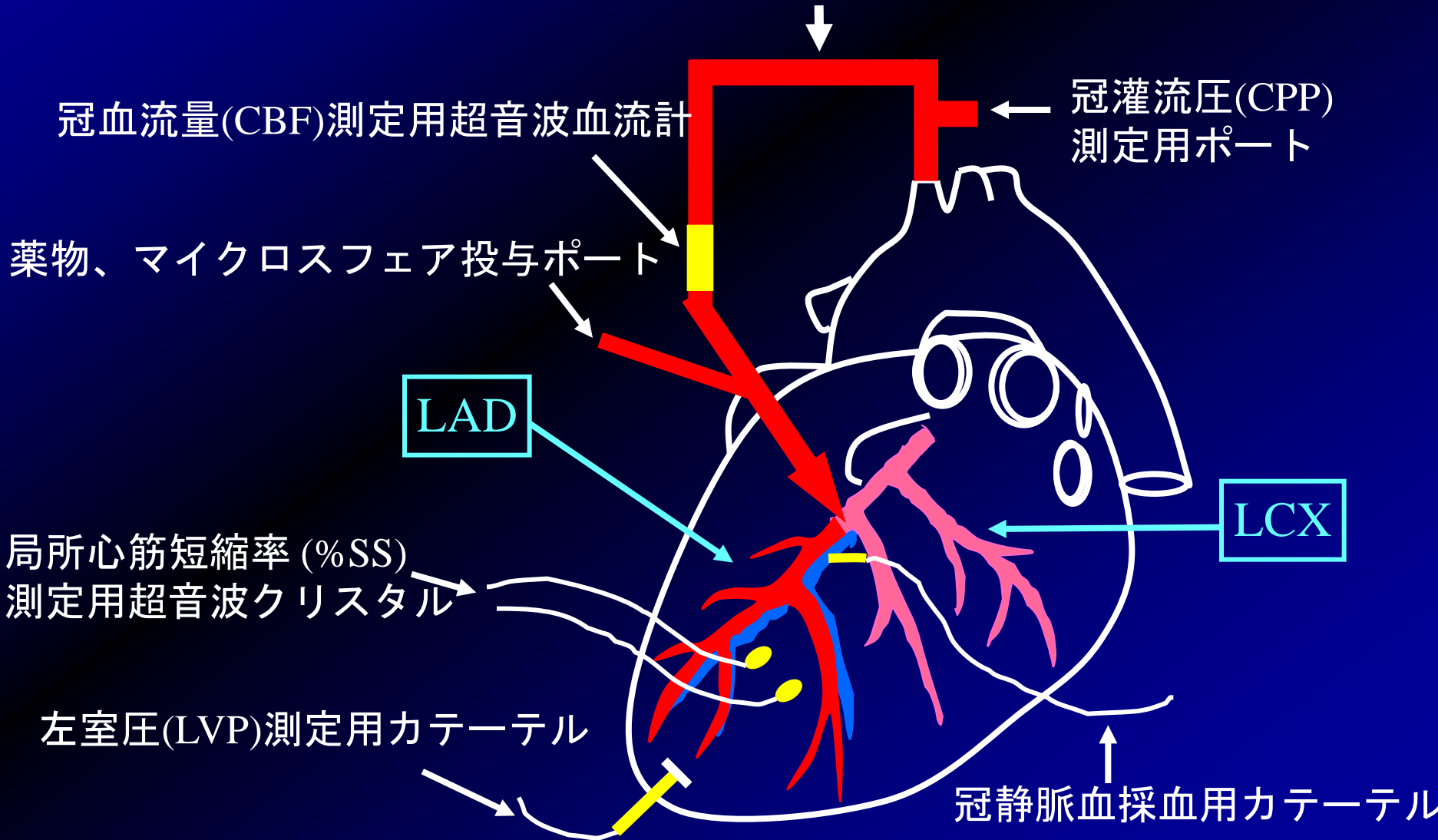
一過性の心筋虚血の後、血流が正常に回復したにもかかわらず、心筋収縮能の低下が遷延する病態で、数十時間から数日をかけて回復する

スタニングを生じる臨床状況

- PCI 後
- 不安定狭心症
- 労作性狭心症
- 人工心肺後
- 心停止蘇生後

心筋虚血—スタニング動物モデル

頸動脈-LADバイパス

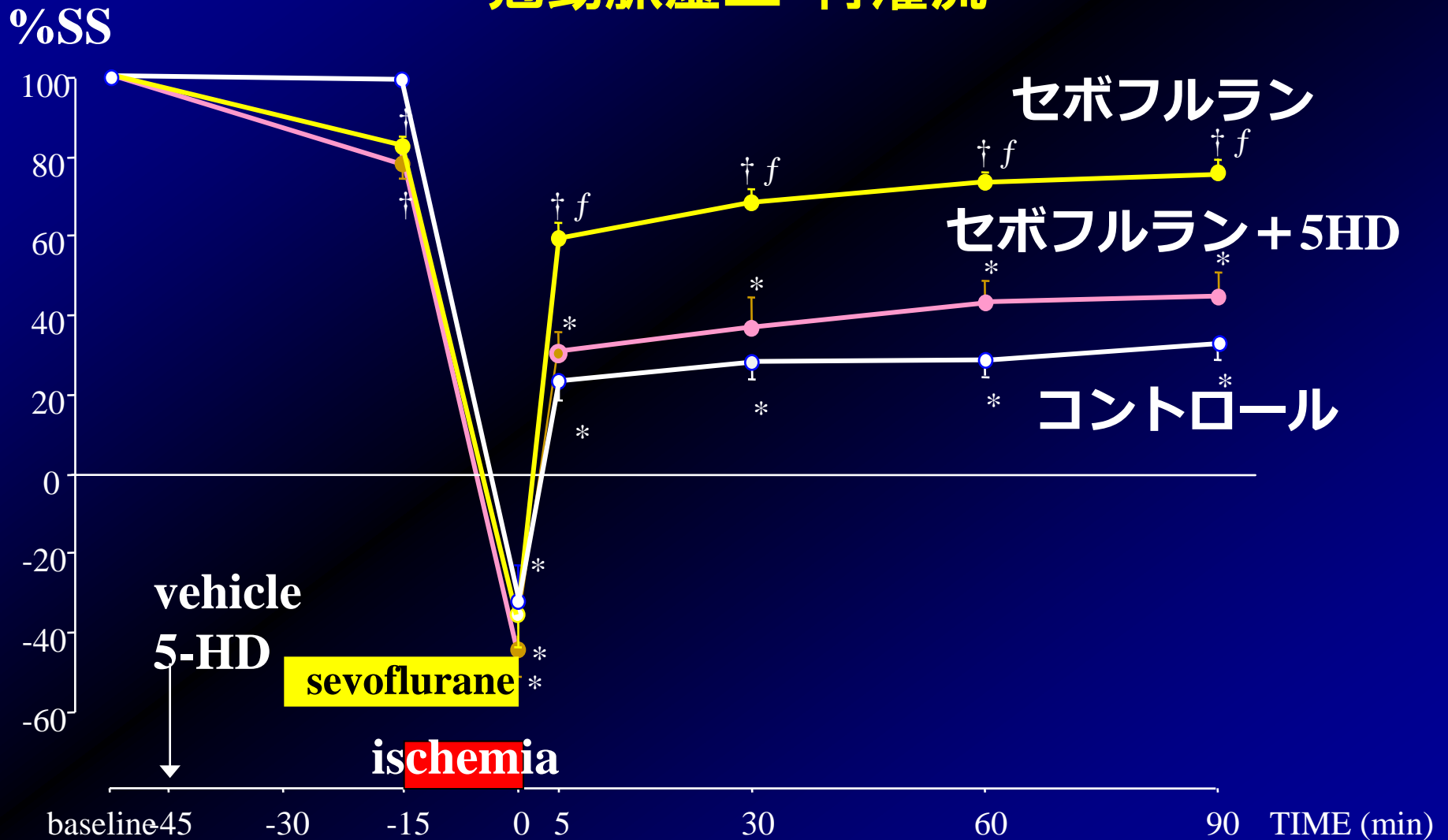


心筋収縮力の測定

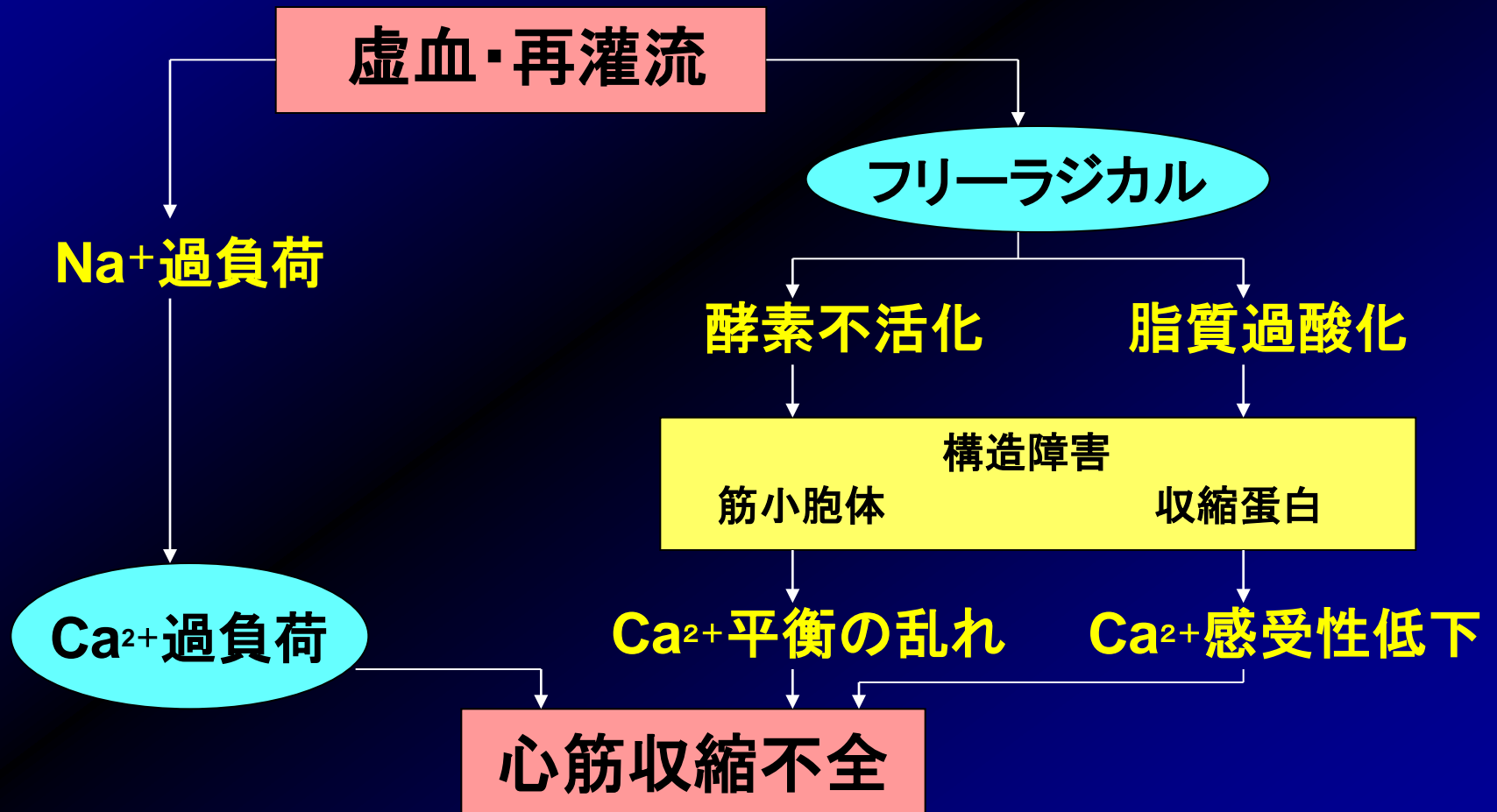
局所心筋短縮率 (%SS) =
% Segment shortening

$$\frac{\text{拡張末期長} - \text{収縮末期長}}{\text{拡張末期長}} \times 100$$

セボフルランのスタニング保護作用 —冠動脈虚血・再灌流—



スタニングの機序



心筋スタニングの保護

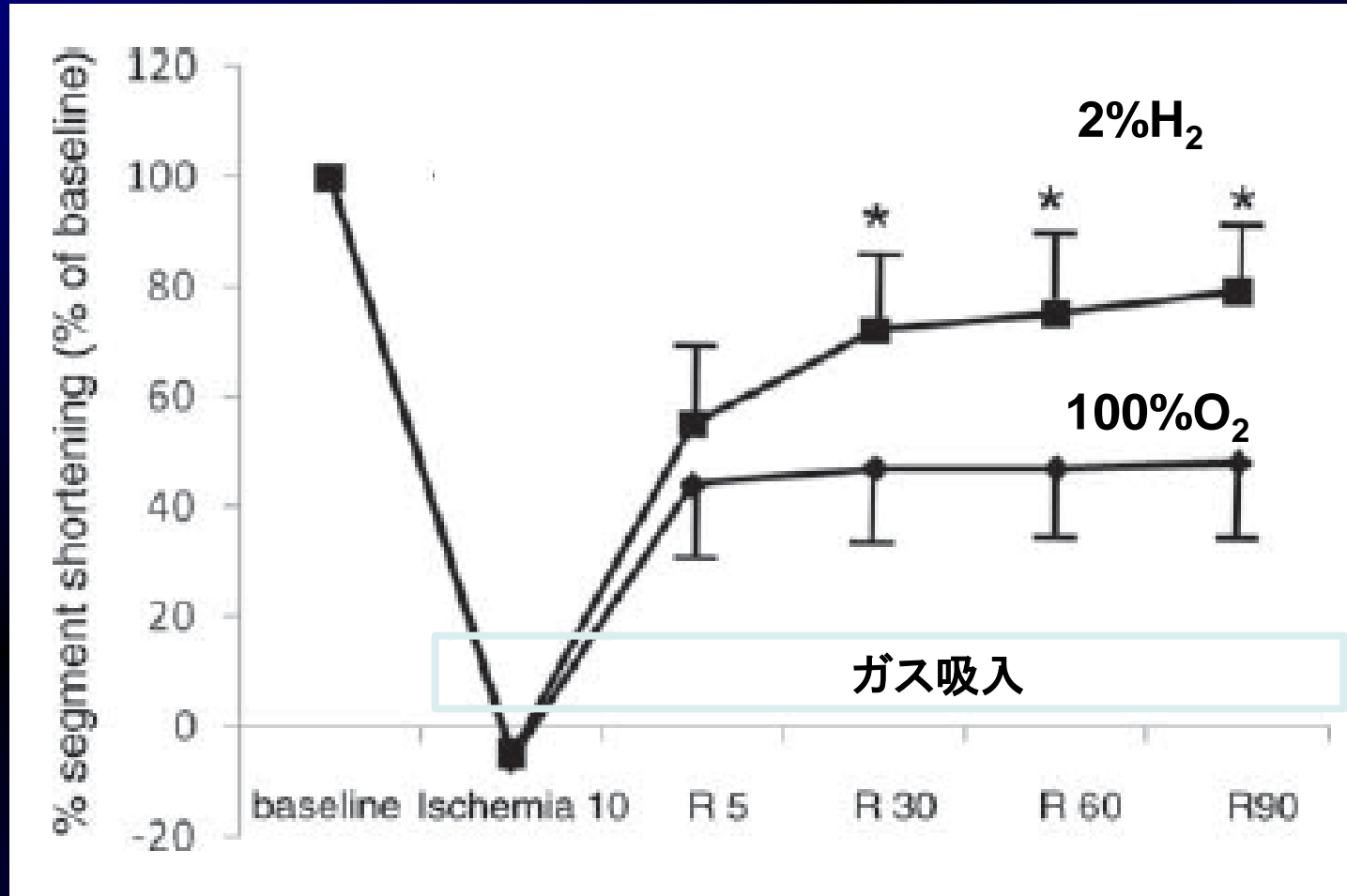
- Antioxidantは有効でない

Antioxidantが無効の理由

- 活性酸素の役割の二面性
 - O_2^{-*} 、 H_2O_2 ・・・保護作用
 - $*OH$ 、 $ONOO^{-}$ ・・・障害作用
- 虚血組織への到達が不十分

水素ガスのスタニング保護作用

虚血・再灌流時に水素ガスを吸入するとスタニングが改善する



水素ガスが心筋スタニングの保護に 有効の理由

- 障害性の強い $\cdot\text{OH}$ 、 ONOO^- を選択的に減少
- 虚血組織への到達が容易

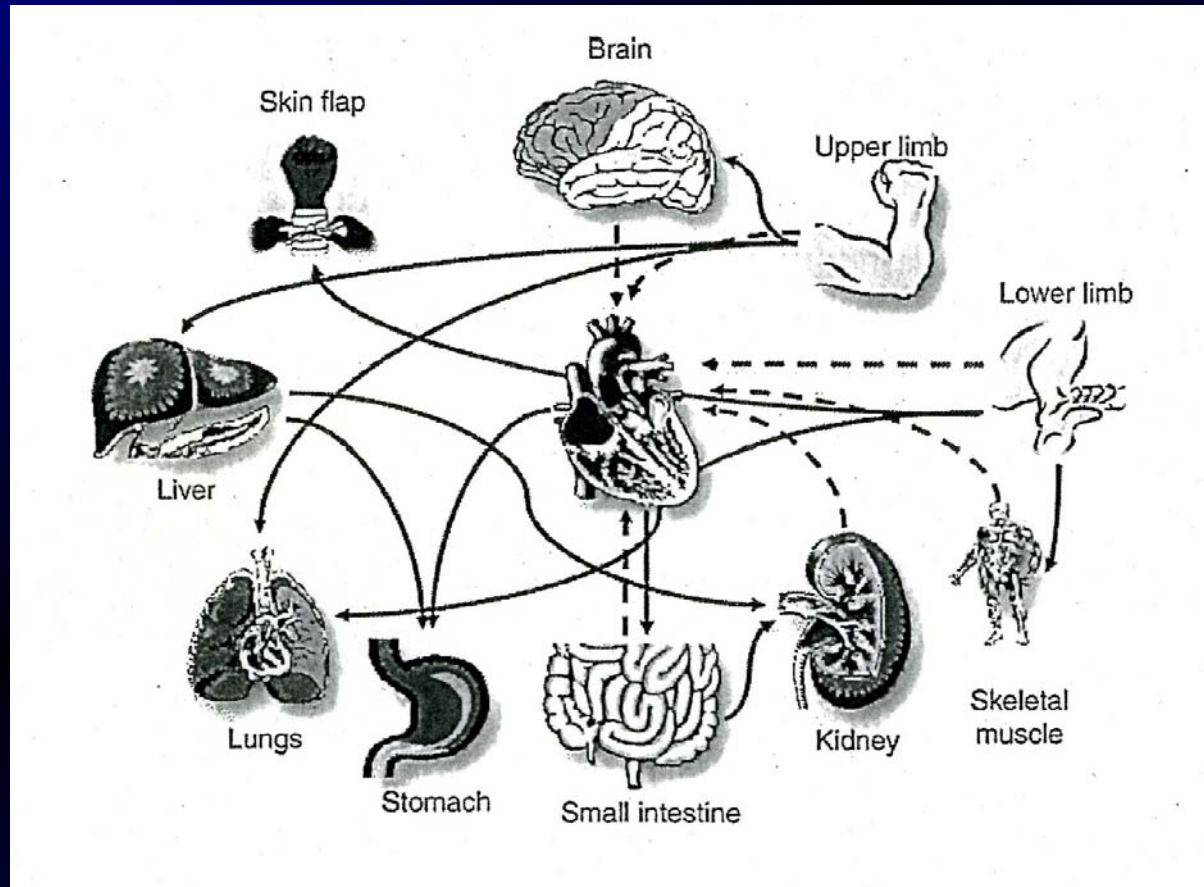
リモートコンディショニング

他の血管床または臓器の短時間虚血により
心臓のコンディショニングが惹起される現象

リモートコンディショニングの報告

- 家兎腎 (Takaoka1999)、ラット小腸 (Patel2002)、四肢 (Heusch2002) の虚血で心筋梗塞サイズ縮小
- 心手術患者で血圧計カフによる下肢の5分間4回虚血でトロポニン放出抑制 (Cheung2006)

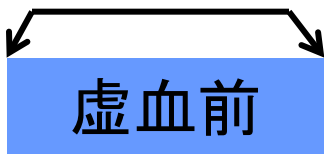
Inter-organ remote ischemic conditioning



Hausenloy: Cardiovasc Res 79: 377, 2008

リモートコンディショニング

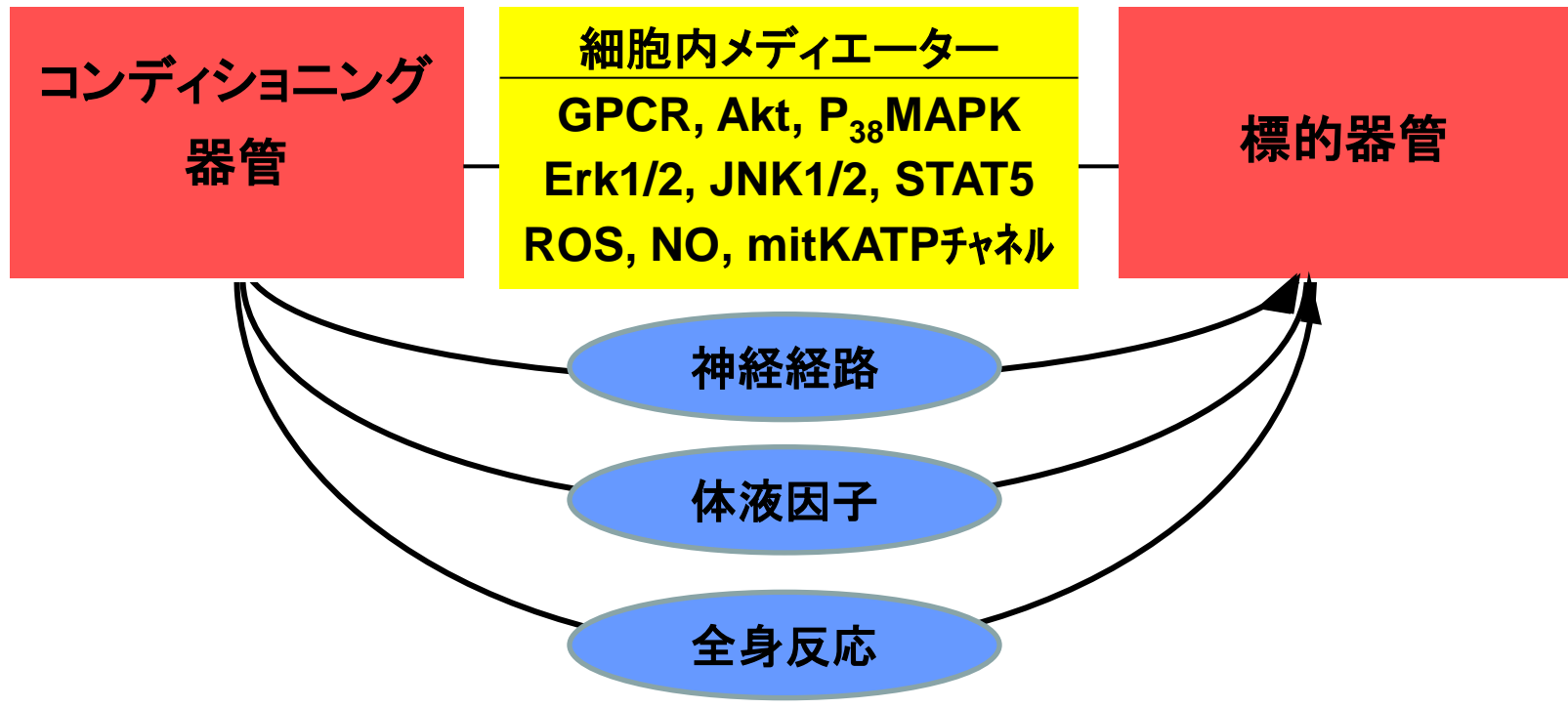
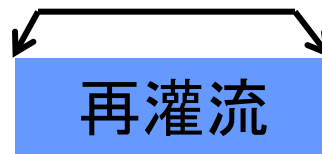
プレコンディショニング



パーコンディショニング



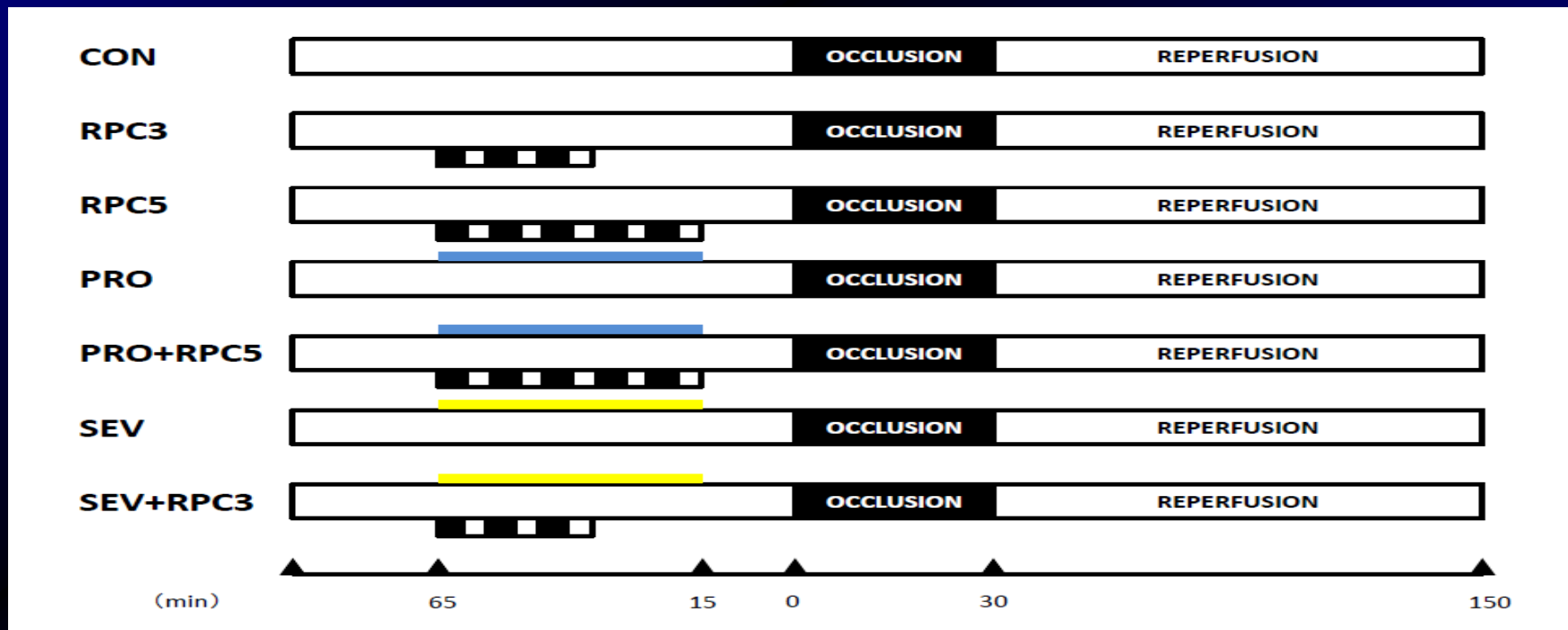
ポストコンディショニング



リモートプレコンディショニングと麻酔薬 の相互作用：実験法

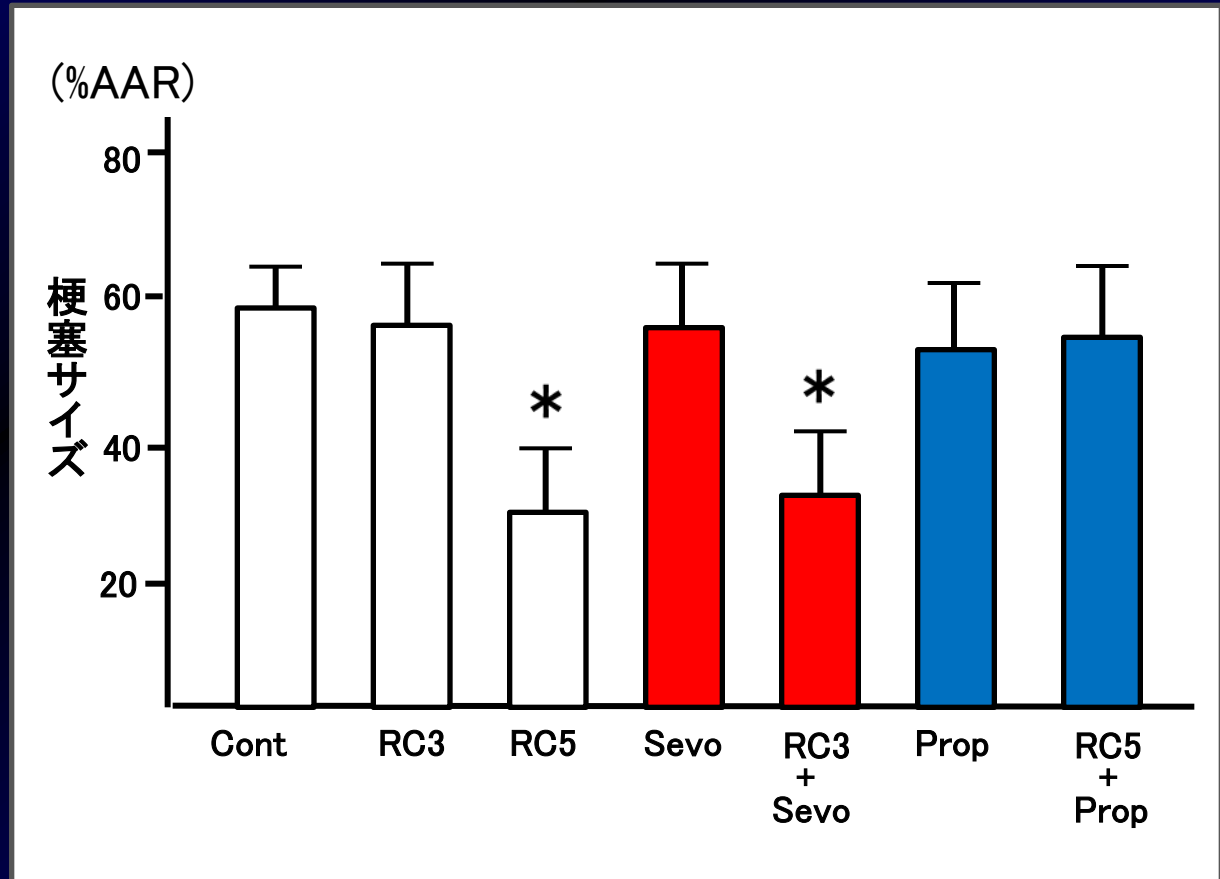
ラット心筋梗塞モデル：LAD30分閉塞 120分再灌流

リモートプレコンディショニング：両大腿動脈5分×3 or 5回 閉塞



リモートプレコンディショニングと麻酔薬の相互作用

リモートプレコンディショニングに対し、プロポフォールは阻害作用を示すが、セボフルランは相加作用を示す



コンディショニングを阻害する病態

- 高齡
- 高脂血症
- 糖尿病

高齢の影響

- 梗塞前狭心症は65歳以下ではプレコンディショニング効果を示すが65歳以上では示さない *Abete 1997*

- 高度の身体運動を行っている高齢者では梗塞前狭心症のプレコンディショニング効果が維持される

Abete 2001

高脂血症の影響

- 高コレステロール血症は、冠動脈硬化とは別に心筋梗塞の独立したリスク因子である

Houterman 1999

- 高脂血症患者は冠動脈形成術前の虚血プレコンディショニング効果が消失する

Ungi 2005

高血糖の影響

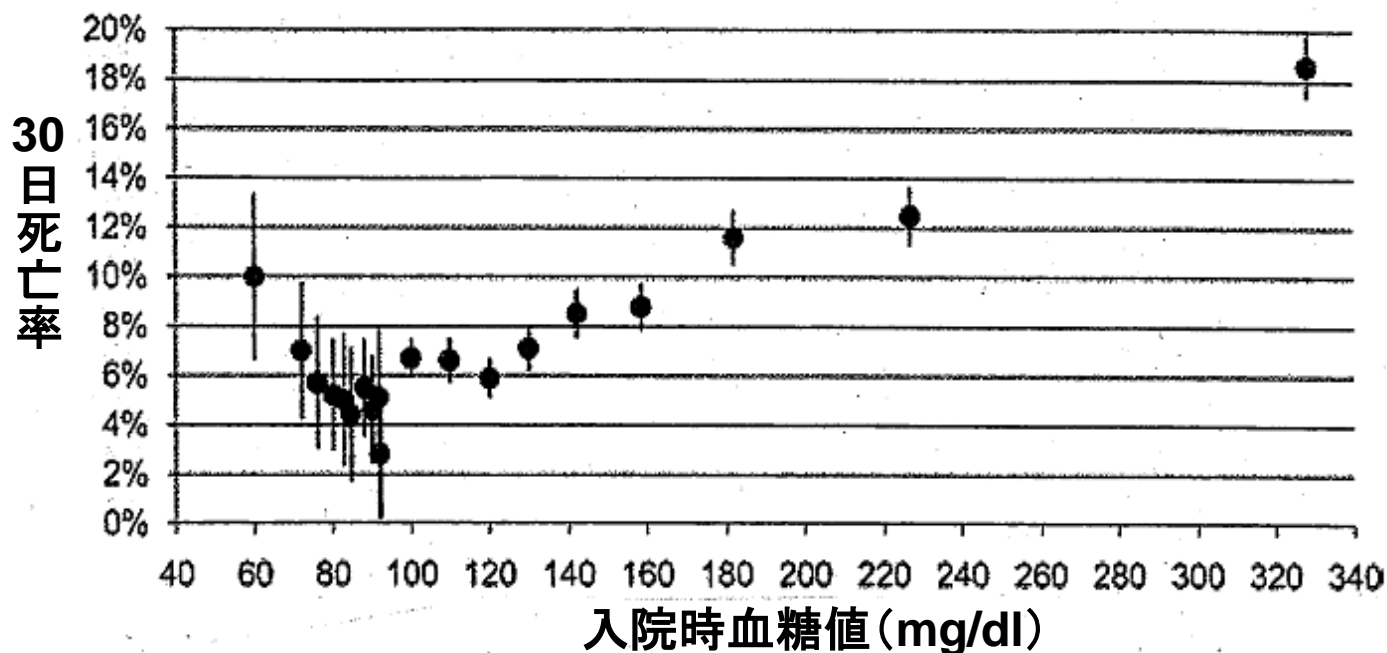
- 高血糖の程度は心筋梗塞患者の死亡率を高める主要リスク因子である

Kosiborod 2005

- イヌで糖尿病の有無に関わらず高血糖の程度と梗塞サイズが関係する

Kersten 2001

血糖値と心筋梗塞死亡率



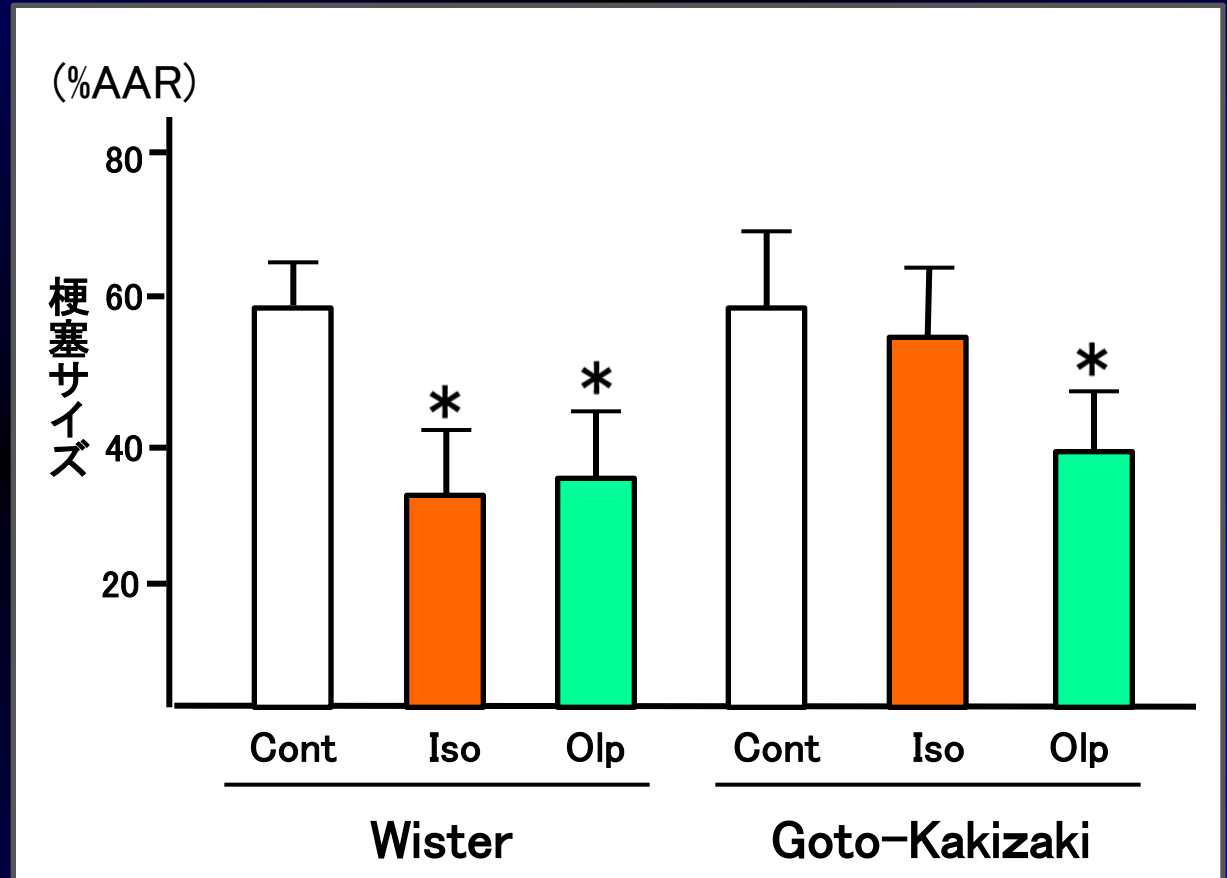
	Hazard ratio
低血糖 (≤ 60 mg/dl)	1.50
高血糖 (≥ 140 mg/dl)	1.44

各種病態によるコンディショニング 効果消失の機序

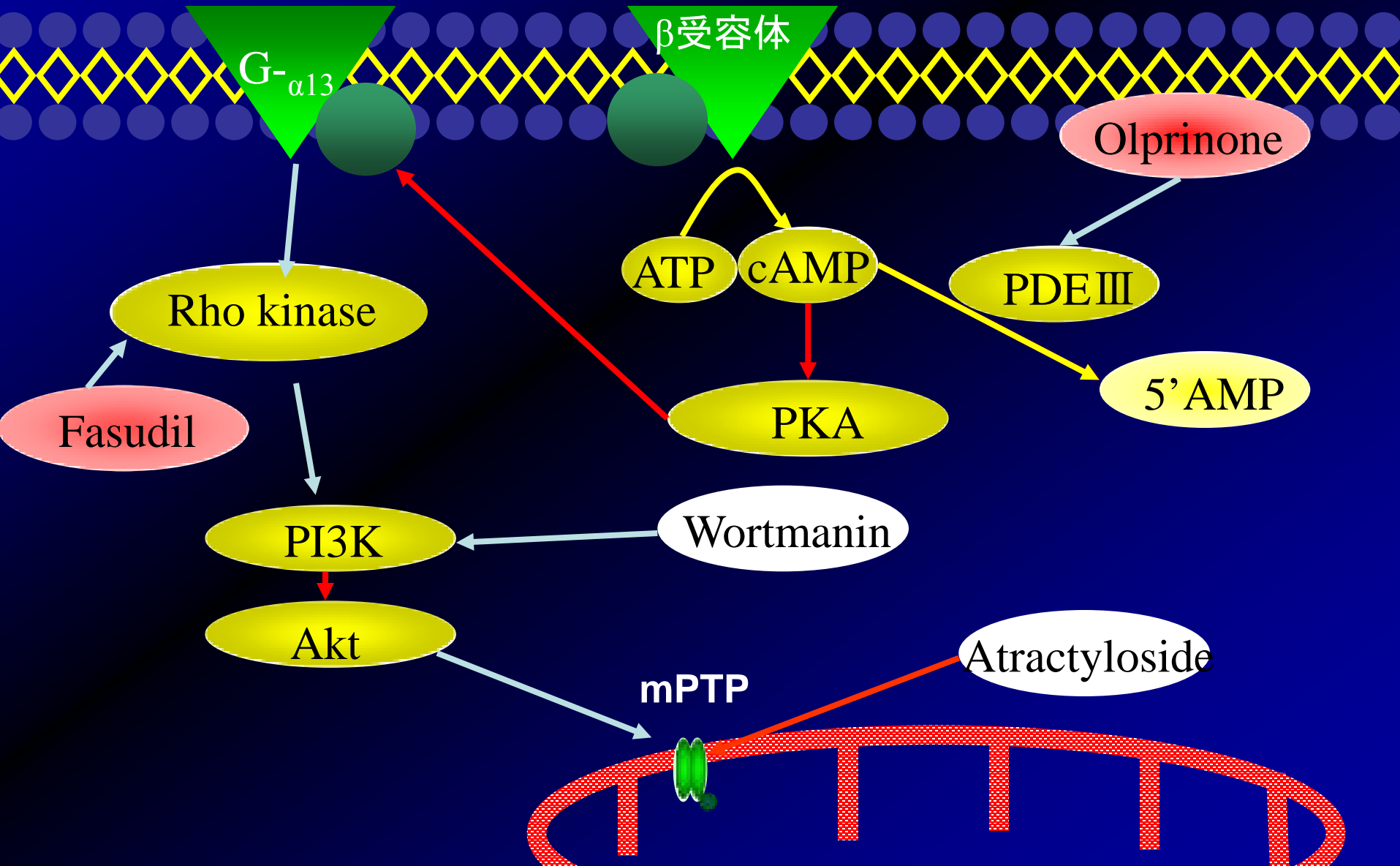
老 化	細胞内情報伝達系 (PKCなど) の障害
高脂血症 高血糖	NOS不活化, 活性酸素産生増加 m-KATPチャネル障害

糖尿病ラットにおけるインフルランとオルプリノンの プレコンディショニング作用

糖尿病ではインフルランのPreC作用は消失するが、オルプリノンのPreC作用は影響を受けない



オルプリノンの作用機序: PKA - PI3K-Akt - mPTP

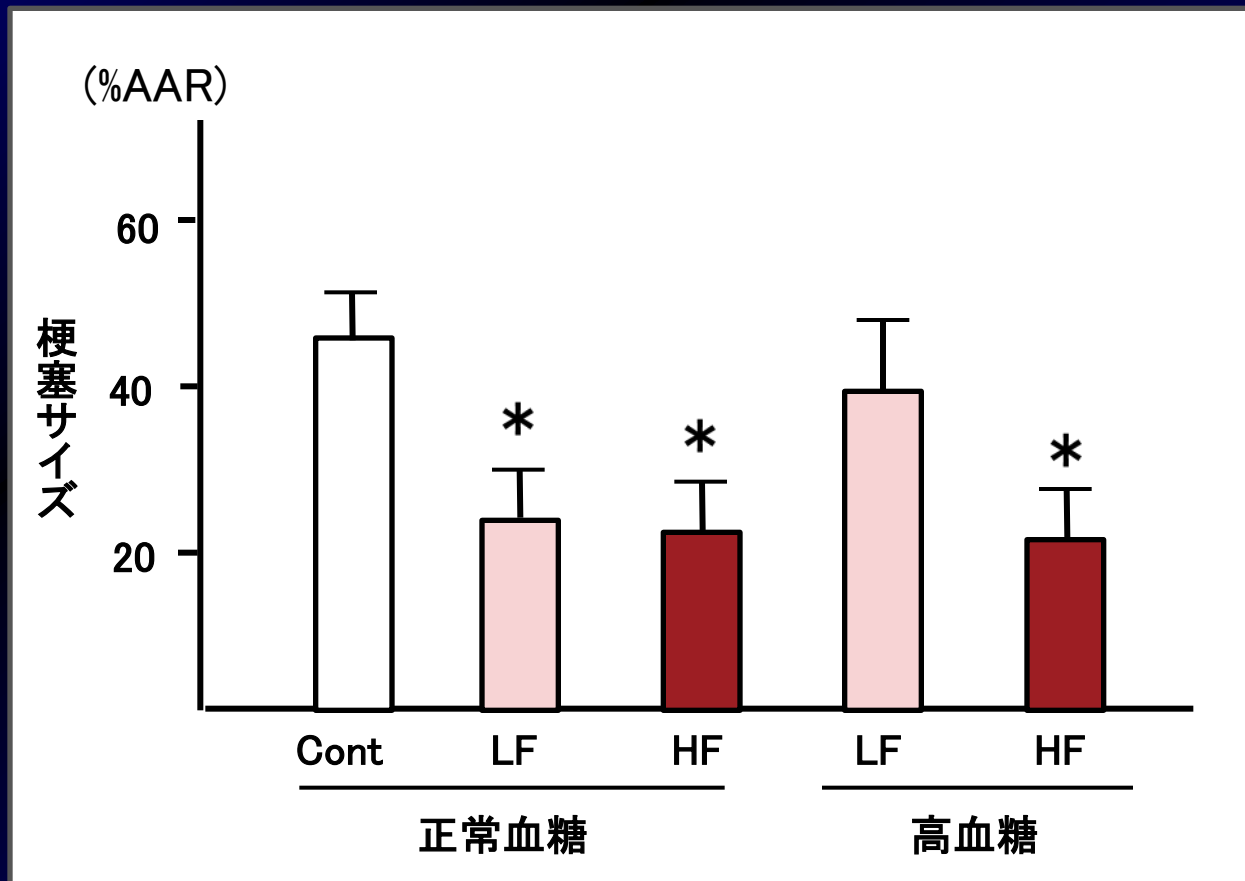


Rho-キナーゼ阻害薬: Fasudil

- くも膜下出血後の脳血管攣縮を緩解(臨床使用)
- 冠動脈攣縮抑制(動物)
- 狭心症の運動耐性増加(ヒト)
- 心筋虚血保護作用(動物)

高血糖下におけるファスジルの ポストコンディショニング作用

高血糖下ではファスジルによるPostC作用の閾値が上昇するが、高用量投与で心筋保護効果が得られる



日常生活における心筋保護効果 —ヒトでのエビデンス—

- オリーブオイル (>14g/day)

Maturitas 68:245, 2011)

- 運動トレーニング

Cardiovascular Research 89:499, 2011

日常生活における心筋保護効果 —動物でのエビデンス—

- カロリー制限

(BBA 1812: 1477, 2011)

- レスベラトロール(赤ワイン成分)

(BBA 1812: 1477, 2011)

- アスタキサンチン(カロチノイド)

(Mar Drugs 9:447, 2011)

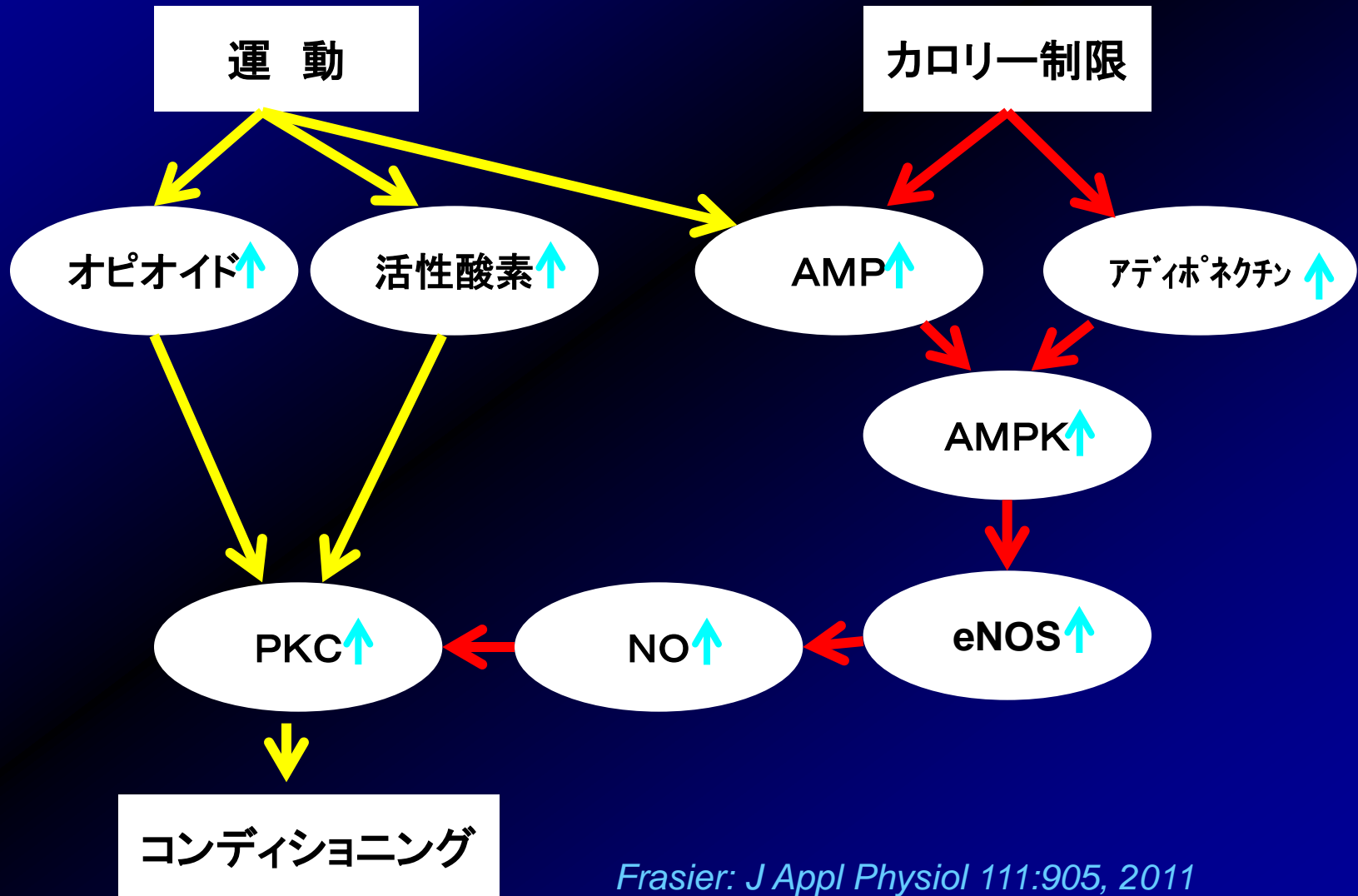
- 朝鮮人参

(Cardiovasc Ther 30:e183,2012)

- 抗酸化物質(Vit C, Vit E)

(Expert Rev Clin Pharmacol 2:673,2009)

運動とカロリー制限による心コンディショニング



Frasier: *J Appl Physiol* 111:905, 2011

Dolinsky: *Biochim Biophys Acta* 1812: 1477, 2011

手術患者の回復促進に向けて

ERASプロトコール(Enhanced recovery after surgery)

ヨーロッパ臨床栄養代謝学会

術後回復を遅らせる因子を同定し対策を講じる

- 術後痛への対策・・・局所麻酔薬、NSAID主体、オピオイド制限
- 消化管機能低下への対策・・・術前後の経口摂取の重視、イレウス予防
- 早期離床促進への対策・・・全身麻酔の残存防止、術中低体温防止、悪心嘔吐防止、胃管・尿道カテの早期抜去、歩行可能な鎮痛法

周術期管理の課題

- 高リスク患者の死亡率を下げる
- 中リスク患者の重症化を防ぐ
- 低リスク患者の回復を促進する

基本的教室観

- ゲゼルシャフトとゲマインシャフトの調和 -

ゲゼルシャフト : 教室使命の遂行
(機能体組織)

ゲマインシャフト: 互助的人間関係の構築
(共同体組織)

教室の使命

—教授就任時の所信

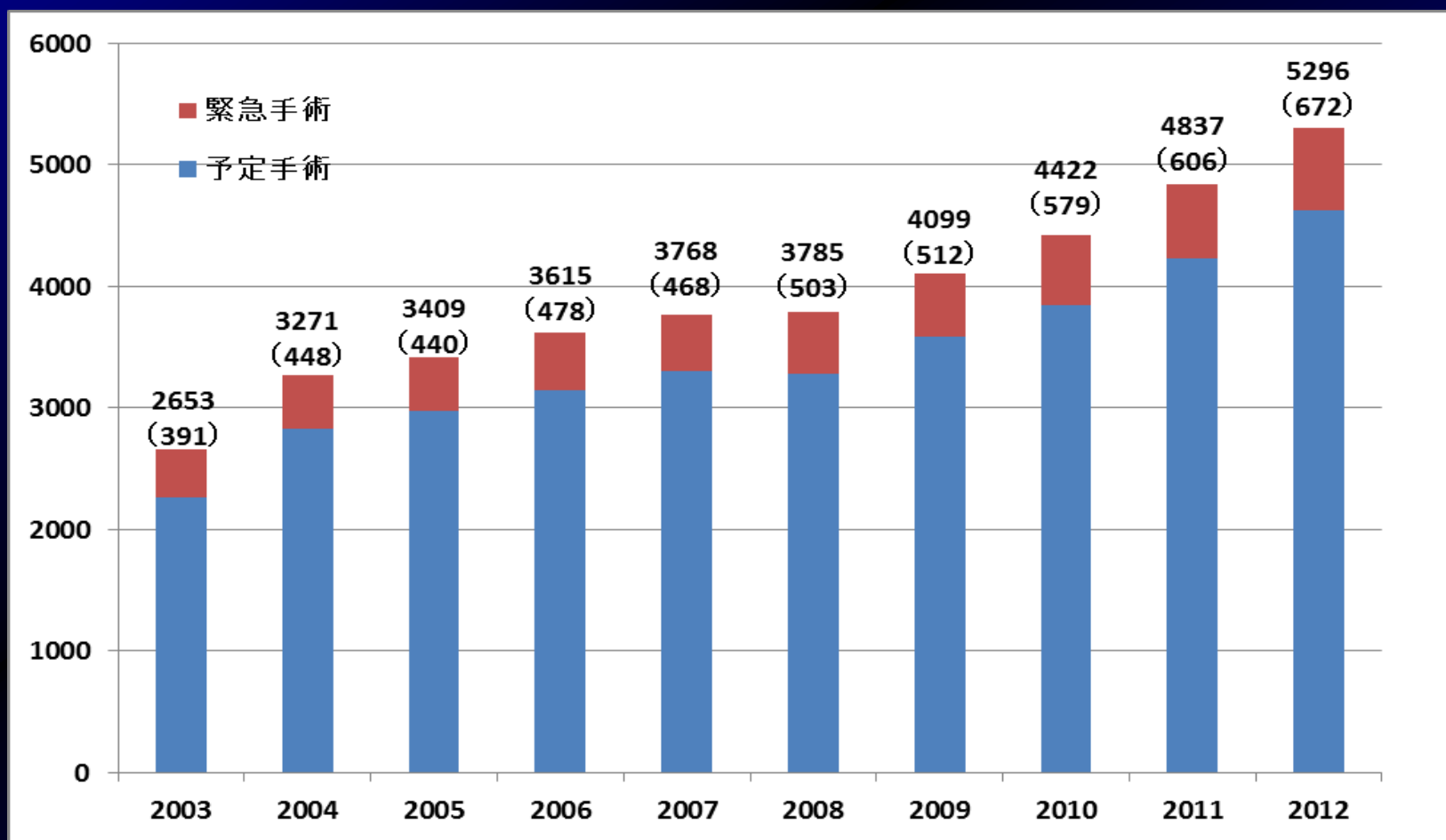
- 大学病院への貢献
- 医学への貢献
- 地域医療への貢献

麻酔科医療の展開



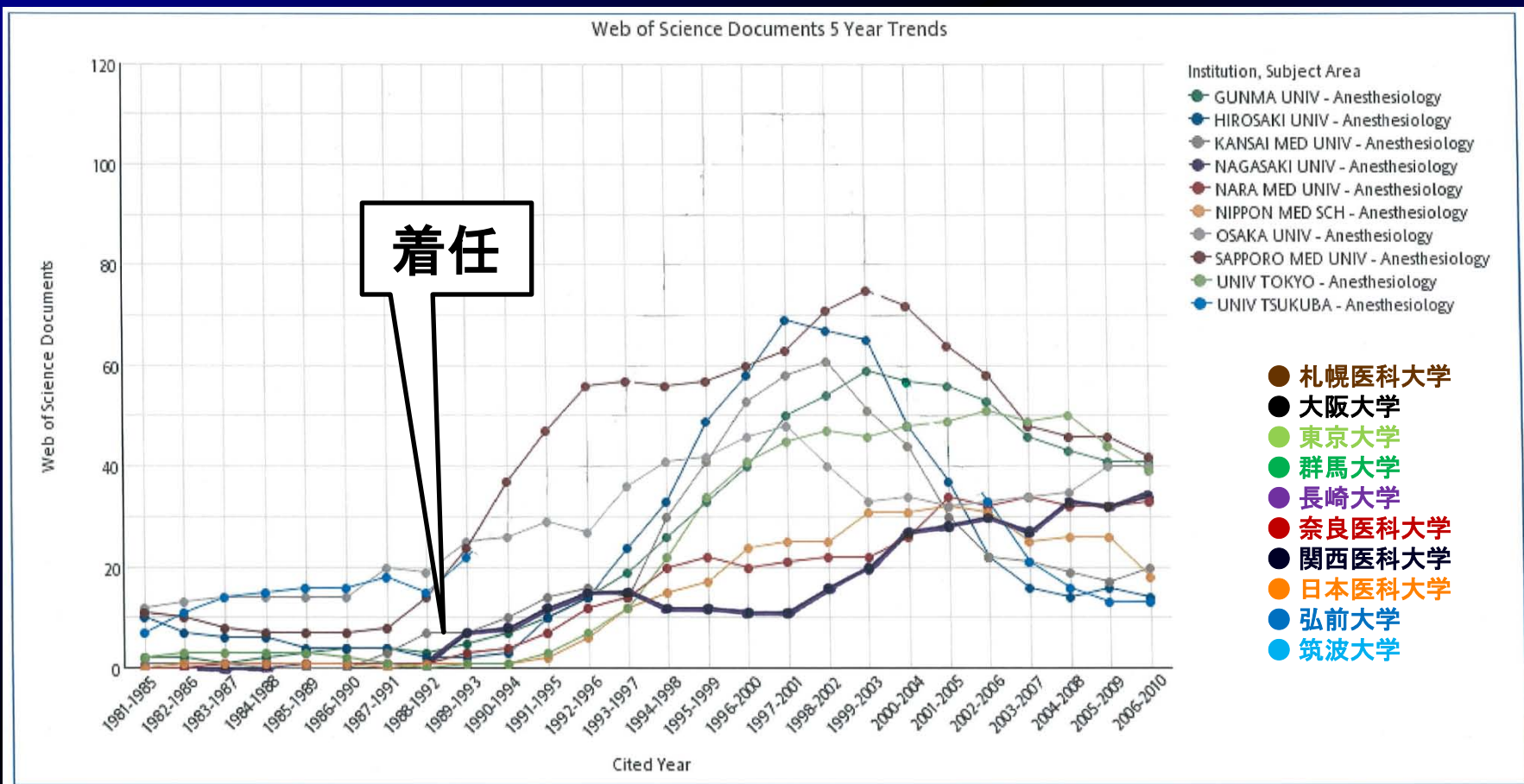
大学病院への貢献

全身麻酔症例数の年次推移



医学への貢献

国内大学トップ10の論文数の推移 【Anesthesiology 領域：5年移動の時系列データ】

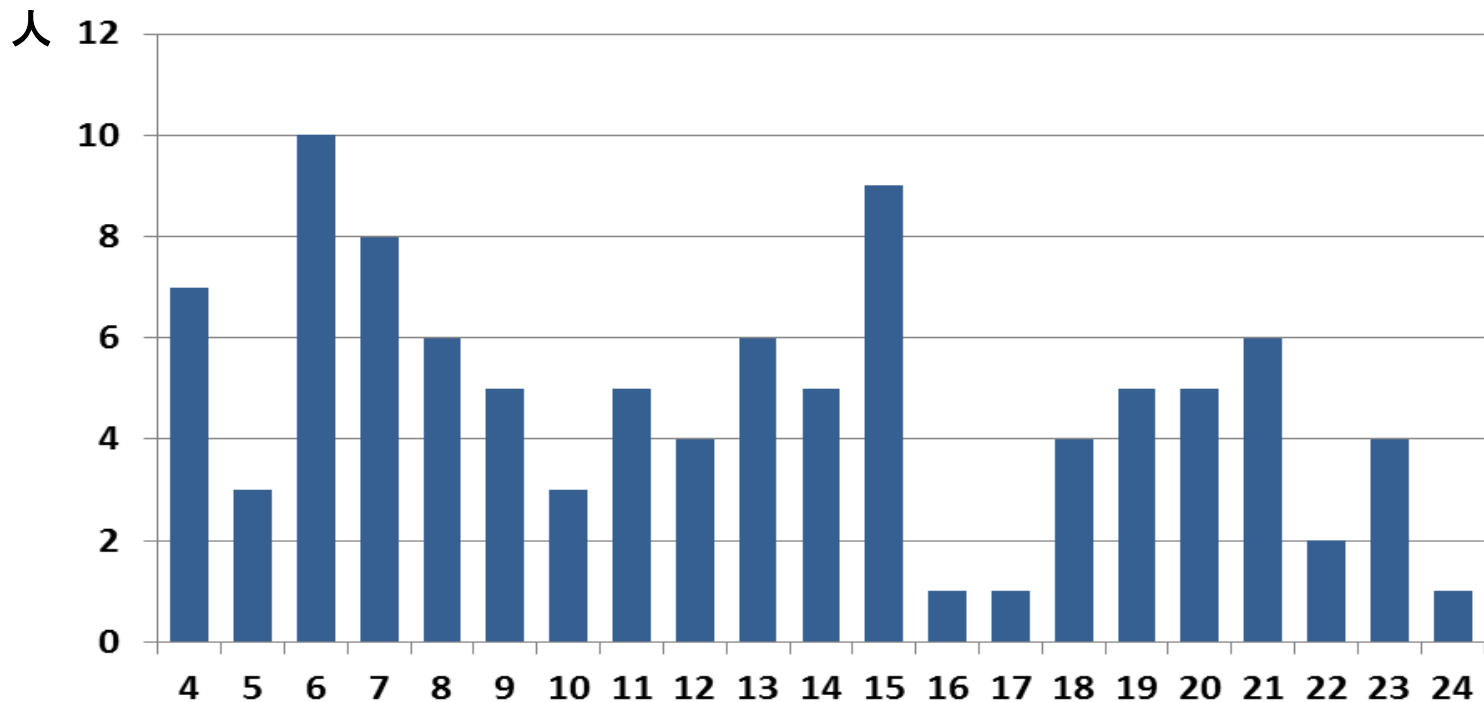


出典: Thomson Reuters InCites™ Institutional Comparisons

地域医療への貢献

麻酔科医の育成 —入局者数の推移—

人



平成年度

女性医師ワークフォースの活用

文部科学省「地域医療等社会的ニーズに対応した質の高い医療人養成推進プログラム(医療人GP)」

女性医師麻酔科復帰支援*プロジェクト

～ママ麻酔科医と他分野女性医師の麻酔科復帰支援による
麻酔科医養成システムの再構築～

NAGASAKI UNIVERSITY

0011137

Since.2006.10.20

プロジェクト推進本部：女性医師麻酔科復帰支援機構



ホーム
Home

ごあいさつ
Greeting

プロジェクトの概要
Project

再教育・研修・支援プログラム
Program

機構教員紹介
Teacher

機構専修医紹介
Member

機構協力病院紹介
Hospital

働くママ麻酔科医の声
Voice

活動報告

news & information

Last Update:2008.8.25



公開シンポジウムin長崎
「女性医療人のワークフォース活用に向けて」～ワーク・ライフバランスのあり方と両立支援を考える～
を開催いたします。 [詳細はこちら>>](#)

◎ 日時: 平成20年10月25日(土)
◎ 場所: 長崎大学医学部良順会館

プロジェクトの概要

- 文部科学省「医療人養成推進プログラム」に選定
総額 6,800万円交付(2006年～ 2008年)
- 柔軟な勤務体制とオンザジョブトレーニング
- プログラム利用女性医師： 9名
(休職期間： 1年～15年)

県下の麻酔科医需給

- 現在の教室員数98名
 - 県下の麻酔科医充足率 = $90/105 = 86\%$
 - 今後の見通し
 - 急性期病院における手術数増加と
集中治療部の充実
 - がん診療連携拠点病院における緩和ケア
の充実
- を背景に麻酔科医の需要増加が続く

教室の行動理念

action concept

地域に生き、世界に伸びる
Live locally, extend globally

Thank you for your attention !

