

going off-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Pharmacol* 44:501-506, 2004

13. Hayashi Y, Sawa Y, Ohtake S, et al: Controlled nicorandil administration for myocardial protection during coronary artery bypass grafting under cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol* 38: 21-28, 2001

14. Kaneko T, Saito Y, Hikawa Y, et al: Dose-dependent prophylactic effect of nicorandil, an ATP-sensitive potassium channel opener, on intraoperative myocardial ischaemia in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 86:332-337, 2001

15. Chinnan NK, Puri GD, Thingnam SKS: Myocardial protection by nicorandil during open-heart surgery under cardioprotective bypass. *Eur J Anesth* 24:26-32, 2007

16. Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, et al: Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of KATP channels: Reduction of myocardial infarct size in rabbit. *Anesthesiology* 87:361-370, 1997

17. Kehl F, Pagel PS, Krolikowski JG, et al: Isoflurane does not produce a second window of preconditioning against myocardial infarction in vivo. *Anesth Analg* 95:1162-1168, 2002

18. Bolli R, Bhatti ZA, Tang X-L, et al: Evidence that late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits is triggered by the generation of nitric oxide. *Circ Res* 81:1094-1107, 1997

19. Banerjee S, Tang X-L, Qiu Y, et al: Nitroglycerin induces late preconditioning against myocardial stunning via a PKC-dependent pathway. *Am J Physiol* 277:2488-2494, 1999

20. Kashimoto S, Makoto S, Ishiguro T, et al: Nicorandil decreases cardiac events during and after noncardiac surgery. *J Clin Anesth* 19:44-48, 2007

21. Agbo-Godeau S, Joly P, Lauret P, et al: Association of major aphthous ulcers and nicorandil. *Lancet* 352:1598-1599, 1998

22. Watson A, Al Ozairi O, Fraser A, et al: Nicorandil-associated anal ulceration. *Lancet* 360:546-547, 2002

23. Healy CM, Smyth Y, Flint SR: Persistent nicorandil-induced oral ulceration. *Heart* 90:e38, 2004

24. Hackel DB, Reimer KA, Ideker RE: Comparison of enzymatic and anatomic estimates of infarct size in man. *Circulation* 70:824-835, 1984

25. Katus AH, Remppis A, Neumann FJ, et al: Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 83:902-912, 1991

26. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee: Myocardial infarction redefined-A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36:959-969, 2000

27. Adams JE III, Abendschein DR, Jaffe AS: Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 88:750-763, 1993

28. Chan MY, Pronovost PJ: Clinical utility of biomarkers in myocardial injury. *Curr Opin Anaesthesiol* 17:49-55, 2004

29. Ohtani T, Ueda Y, Shimizu M, et al: Association between cardiac troponin T elevation and angiographic morphology of culprit lesion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J* 150:227-233, 2005

30. Wu Z, Pehkonen E, Laurikka J, et al: Protective effect of unstable angina in coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J* 34:486-492, 2000

31. Benoit M, Paris M, Silleran J, et al: Cardiac troponin I: Its contribution to the diagnosis of perioperative myocardial infarction and various complications of cardiac surgery. *Crit Care Med* 29:1880-1886, 2001

32. Januzzi JL Jr, Lewandrowski K, MacGillivray TE, et al: A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 39:1518-1523, 2002

高血糖と腸管壁防御機構

矢島 聡 森崎 浩 武田 純三

要約：集中治療を要する急性期重症患者は、積極的な栄養管理とインスリン抵抗性により高血糖を来しやすく、治療中の血糖制御の成否がその予後を左右する重要な鍵となっている。しかし、高血糖が重症患者の予後を増悪する機序は十分に解明されていない。一方、腸管壁は無数の病原性細菌や毒素が存在する腸管内腔という外界から生体を保護する防御機能を果たしているが、虚血や炎症反応により機能的ならびに組織学的にも破綻しやすく、細菌や毒素が血行性ないしリンパ行性に生体へ侵入（bacterial translocation）、多臓器不全に進展する源となる。したがって、腸管は多臓器不全の予防という点から重症患者の治療標的臓器の1つといえる。本稿では、高血糖が重症患者の腸管壁防御機構を破綻させる可能性とインスリンによる血糖制御の意義を考えてみたい。

はじめに

経腸栄養を含む積極的な栄養管理は、集中治療領域において標準的治療の1つとなっている。一方で十分なカロリー摂取は、過大な侵襲からインスリン抵抗性を示す急性期重症患者では高血糖を来す要因となる。高血糖は脳卒中や急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞患者の死亡率を増加する以外に¹⁾²⁾、敗血症を含む他の急性期疾患の予後を左右する因子である。しかし、血糖制御が重症患者の予後を左右する機序は十分に解明されていない。

腸管は粘液層、上皮細胞、上皮間tight junction、粘膜固有層および血管内皮細胞という防御機構を有し、無数の病原性細菌や毒素が存在する

腸管内腔という外界から生体を保護する防御機能を有する。しかし、この腸管壁防御機構は虚血や炎症反応などの侵襲により容易に破綻することから、腸管はcanary of the bodyとも称されている。ひとたび破綻すると、細菌や毒素が血行性ないしリンパ行性に生体内へ侵入し、炎症機転が賦活化されて多臓器不全に進展する。したがって、多臓器不全を予防するためには、腸管機能の保護が重症患者の予後を左右するといっても過言ではない。本稿では、高血糖が重症患者の腸管壁防御機構を破綻させる可能性について検証し、腸管機能保持という点から血糖制御の意義について考えてみたい。

Hyperglycemia and Gut Barrier Dysfunction

慶應義塾大学医学部麻酔学教室（〒160-8582 新宿区信濃町35）
ICUとCCU 32（10）：815～820，2008

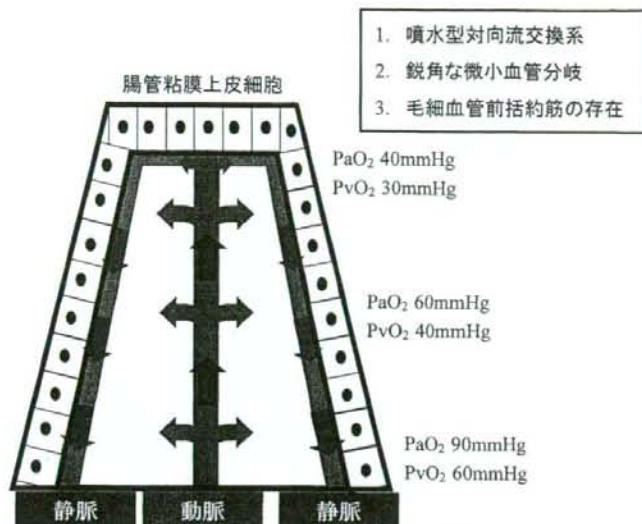


図1 腸管微小循環の解剖学的特徴

腸管壁防御機構と Bacterial Translocation

1. 腸管粘膜の解剖学的特徴

腸管は主たる機能である消化・吸収を効率的に行うため、粘膜は微細なひだ構造をなす一方、粘膜絨毛先端は微小循環の解剖学的特徴から酸素供給低下に脆弱な状態にある³⁾。その理由のひとつは、毛細血管網が囲む中を一本の細動脈が絨毛先端に到達し、毛細血管網に移行する噴水型構造をしている点で、この構造が対向流交換系を形成し、血液が細動脈を粘膜先端方向に流れる間に周囲の毛細血管網に酸素が拡散し、絨毛先端の酸素分圧は常に低値となる(図1)。したがって、例えば侵襲により血流速度が遅くなると酸素拡散時間は増加し、絨毛先端の低酸素状態はより顕著となる。また絨毛内細動脈の分岐角度が急峻なため、赤血球は通過し難く血漿成分のみが流れるプラズマフローを来し易い。血液粘度の低下により細動脈赤血球速度が速くなると、毛細血管前シャントを減少し絨毛組織の酸素化には有利になる一

方、酸素運搬を担う赤血球密度はさらに低くなる。また、消化管粘膜における毛細血管前あるいは毛細血管括約筋の存在が絨毛先端を虚血に陥り易くしている。これらの括約筋は消化管粘膜の筋層にはほとんど存在しないため、括約筋収縮をきたすような侵襲や刺激は、元来酸素分圧の低い粘膜絨毛の虚血に拍車をかける。腸管粘膜絨毛先端には以上のような粘膜内微小循環の特徴がある。

2. Bacterial Translocation

Bacterial translocationという不可思議な現象が起きることは、半世紀以上前から見出されていた⁴⁾。腸管壁における防御機能が障害されると、腸管粘膜内に存在するマクロファージや炎症性細胞が活性化し、炎症性サイトカインを放出、いずれ遠隔重要臓器が障害されることとなる。Bacterial translocationは①腸内細菌の異常増殖、②腸管壁防御機構の破綻、③宿主の免疫不全により惹起される(図2)。通常、腸管粘膜では嫌気性菌が粘膜表面をカーペットのように覆い、他の細菌の増殖を防いでいる。しかし生体に侵襲が加わると大腸菌、クレブシエラ、緑膿菌、黄色ブドウ球

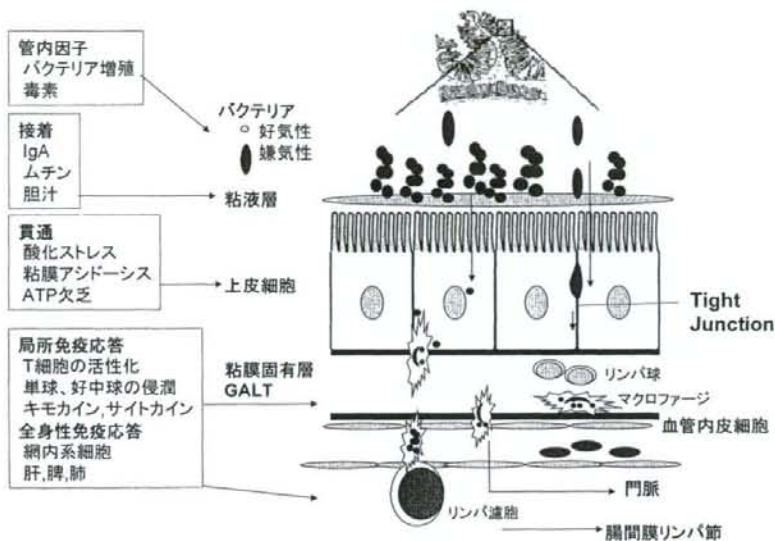


図2 腸管壁防御機構の破綻と Bacterial translocation

菌などが異常に増殖し、好気性菌群は腸管上皮細胞に容易に接着、増殖して、上皮細胞に組織学的異常を認めない場合でもその内部へ侵入する。

このような菌体や毒素の侵入に対し、粘膜表面ではムチンや免疫グロブリンを産生し、腸管上皮細胞への接着および増殖を抑制している。また腸管上皮細胞や細胞間 tight Junction においては、侵襲に伴う粘膜萎縮や虚血・低酸素、あるいは粘膜内アシドーシスが活性酸素種の産生等を介して透過性を亢進する。その結果、好気性菌群はもちろん、嫌気性菌も侵入することとなる。腸管上皮細胞を貫通した菌体は基底膜を破り粘膜固有層に至るが、そこには第三の防御機構として、白血球が免疫学的防御機構を構築している。このシステムは腸管関連リンパ組織 (GALT) として知られ、リンパ球、マクロファージ、好中球、パネート細胞、M 細胞などから構成される。それらは菌体に感作すると抗原提示細胞ないし未分化の免疫細胞として腸管から胸腺まで遊走し、分化した T 細胞、B 細胞の腸管への遊走を促し、貪食、殺菌、

抗原抗体反応を促進させる。また過大な侵襲から免疫低下を引き起こした場合、この免疫学的防御機構は機能せず、腸間膜リンパ節内や血液中の細菌増殖を惹起することとなる。

3. 腸管壁防御機構を破綻させる因子

直接的な腸管損傷を受けた患者群の他に、集中治療中の重症患者の中でも、特に腸管壁防御機構の破綻を容易にする因子として、熱傷、出血性ショック、経静脈栄養、絶食、免疫不全、放射線照射等が挙げられる。これらはいずれも、腸内における好気性菌群の異常増殖、腸管壁透過性の亢進および腸管免疫能の低下と密接に関連している。

またキモカイン、サイトカイン等の炎症性メディエーターの関与が腸管壁透過性亢進の原因として指摘されているが、最も報告の多いメディエーターは一酸化窒素 (NO) である。腸管組織では血管内皮細胞、免疫担当細胞および腸管上皮細胞が NO の放出源であり、血管内皮型 (eNOS) および神経型 NO 合成酵素 (nNOS) の作用により適度な NO を合成して、ムチン産生、微小循環の

維持、好中球遊走の促進、損傷部位の修復、活性化酸素種の除去等の効果を発揮して腸管壁防御機構を維持している⁵⁾。したがって、局所でのNO産生やNO利用能減少により防御機能は低下する一方、高度な炎症に伴う高濃度NO放出は逆に防御機能の低下を招く。そこには誘導型NO合成酵素(iNOS)が関与し、iNOSは内毒素血症、出血性ショック、虚血再灌流障害や熱傷により誘導される⁶⁷⁾。このiNOSを介する過剰なNOは、tight junctionの乖離を来たして腸管壁透過性を亢進、さらに腸管上皮細胞のアポトーシスを誘導して防御機構を破綻させる⁸⁾⁹⁾。また、NOはマクロファージによる細菌貪食および殺菌能を低下させると指摘され⁵⁾、腸管免疫低下も破綻の一機序となる。

高血糖と腸管壁防御機構

集中治療を必要とする急性期重症患者において高血糖は予後を規定する因子と報告されて久しい。しかし、高血糖がどのような機序により合併症罹患率や死亡率を悪化させるのか明らかにした報告は少ない。2001年New England Journal of Medicineに報告されたインスリン強化療法の研究報告の中で、標準的治療群で血液培養陽性となる菌血症合併率はインスリン強化療法群の約2倍である¹⁰⁾。体外から血液やリンパへ侵入を許す臓器には、肺や尿路などがあるが、腸管も忘れてはならない。つまり、高血糖を呈した重症患者では腸管壁防御機構に破綻が容易に生じ、bacterial translocationにより菌血症を来した可能性がある。

その機序には炎症性メディエーターが関与している可能性がある。重症患者擬似モデルでは、ブドウ糖負荷による高血糖がさまざまな炎症性メディエーター産生を惹起することが報告されている。Lingらは実際に少量内毒素投与と高血糖ラットモデルにおいてTNF- α 、IL-1 β 、IL-6等のサイトカイン産生が増加することを示した¹¹⁾。これらのメディエーターは腸管上皮細胞構造を変化させ

ることが知られている。例えば、炎症早期に産生され、細胞組織障害性を持つサイトカインであるTNF- α は、動物モデルにおいて腸間膜動脈血流を減少し、腸管上皮細胞の増殖と粘膜の修復に必要な腸管のエネルギー需要を減少させる¹²⁾。また、Caco-2細胞と呼ばれる培養上皮細胞を用いた生体外研究では、細菌感染と低酸素に暴露された細胞のアポトーシスを誘発¹³⁾、IFN- γ に傷害された上皮細胞間tight junctionの解剖学的構造に損傷を与えることが明らかとなっている¹⁴⁾。また、TNF- α と同じく炎症性サイトカインの1つであるIL-1 β も生体外研究において腸管壁透過性を亢進させることが最近明らかにされた¹⁵⁾。以上、急性期重症患者において高血糖により産生、活性化される炎症性メディエーターの多くが、腸管壁防御機構の破綻と密に関連することは注目すべきである。一方、Ellegarらは抽出したウサギの大血管におけるNOの局所利用能が低下することを示した¹⁶⁾。同じ研究では、筋組織でiNOSの遺伝子転写が増加することも示した。このような現象は腸管粘膜微小循環の減少と壁透過性の亢進を招くと同時に、血管内皮細胞においてサイトカインやキモカインといったメディエーター産生の源となる細胞核内物質NF- κ Bを活性化し、局所ならびに全身の炎症を増悪させる可能性がある¹⁷⁾。

血糖制御の腸管保護効果

血糖制御による臓器保護効果は、心臓や中枢神経系はもちろん、肺上皮細胞系組織においても機能が維持されることが明らかとなってきた。Chenらは、内毒素投与ラットモデルにおいて、インスリン投与が高濃度であるほど、肺上皮細胞の損傷が軽度で、急性肺障害発症のマーカーを減少させることを報告した¹⁸⁾。これは同じ上皮細胞系から構成される腸管粘膜においてもインスリンが細胞機能を維持する可能性を示唆している。

インスリンを用いた血糖制御の腸管保護効果は、高血糖による腸管壁防御機構の破綻からも逆

説的に示される。血糖制御により NO の局所利用能の改善、iNOS 産生の阻害などが効果として期待でき、さらに活性酸素種産生の減少が炎症性メディエーター放出とその根源となる NF- κ B の活性化が抑制される結果、上皮細胞間 tight junction の維持や細胞アポトーシスの減少につながる可能性が高い。一方、インスリン単体での腸管保護効果が知られるようになった。Sukhotnik らは、内毒素血症ラットモデルにその暴露前にインスリンを投与したところ、小腸粘膜重量は維持され、その萎縮を最小限に抑制したと報告している¹⁹⁾。また、粘膜における DNA 量およびタンパク発現が維持され、同時に細胞アポトーシスが抑制されたことから、インスリン投与により上皮細胞増殖が活発におこり、その新陳代謝と構造維持に効果を発揮することが明らかとなった。これは腸管上皮細胞に発現するインスリン受容体を介する効果と考えられ、インスリンを用いた血糖制御は腸管壁防御機構に対しその障害となる高血糖を減ずる効果の他に、腸管上皮細胞受容体を介した薬理的保護効果がある可能性も考慮する必要がある。

おわりに

これまで、腸管壁防御機構の構造およびその破綻から生じる bacterial translocation に至る機序を詳述すると共に、高血糖あるいはインスリンによる血糖制御が生体に攻撃あるいは保護因子となりえる可能性について考察してきた。その両者をつなぐキーワードは炎症と免疫であり、血糖制御による抗炎症および免疫機能維持を腸管機能から解明できる可能性が高い。

◆◆◆文 献◆◆◆

- 1) Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al : Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in non-diabetic and diabetic patients : A systematic overview. *Stroke* 32 : 2426-2432, 2001
- 2) Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al : Stress

hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients : a systematic overview. *Lancet* 355 : 773-778, 2000

- 3) Casley-Smith R, Gannon BJ : Intestinal microcirculation : Spatial organization and fine structure. In : *Physiology of the Intestinal Circulation*. Shepherd AP, Granger DN eds, Raven Press, New York, 1984, p9-31
- 4) Schweinburg FR, Seligman AM, Fine J : Transmural migration of intestinal bacteria : A study based on the use of radioactive *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 242 : 747-751, 1950
- 5) Wallace JL, Miller MJ : Nitric oxide in mucosal defense : a little goes a long way. *Gastroenterology* 19 : 512-520, 2000
- 6) Chen LW, Hsu CM, Wang JS, et al : Specific inhibition of iNOS decreases the intestinal mucosal peroxynitrate level and improves the barrier function after thermal injury. *Burns* 24 : 699-705, 1998
- 7) Unno N, Wang H, Menconi MJ, et al : Inhibition of inducible nitric oxide synthase ameliorates endotoxin-induced gut mucosal barrier dysfunction in rats. *Gastroenterology* 113 : 1246-1257, 1997
- 8) Ford H, Watkins S, Reblock K, et al : The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatric Surg* 32 : 275-282, 1997
- 9) Forsythe RM, XuDZ, Lu Q, et al : Lipopolysaccharide-induced enterocyte-derived nitric oxide induces intestinal monolayer permeability in an autocrine fashion. *Shock* 17 : 180-184, 2002
- 10) Van den Berghe G, Wousters P, Weekwers F, et al : Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345 : 1359-1367, 2001
- 11) Ling PR, Smith RJ, Bistrrian BR : Hyperglycemia enhances the cytokine production and oxidative responses to a low but not high dose of endotoxin in rats. *Crit Care Med* 33 : 1084-1089, 2005
- 12) Van Lanschot JJB, Mealy K, Wilmore DW : The

effects of tumor necrosis factor on intestinal structure and metabolism. *Ann Surg* 212 : 663-667, 1990

- 13) Diebel LN, Liberati DM, Baylor AE, et al : The pivotal role of tumor necrosis factor- α in signaling apoptosis in intestinal epithelial cells under shock conditions. *J Trauma* 58 : 995-1001, 2005
- 14) Wang F, Schwarz BT, Graham V, et al : IFN- γ -induced TNFR2 expression is required for TNF-dependent intestinal epithelial barrier dysfunction. *Gastroenterology* 131 : 1153-1163, 2006
- 15) Al-Sadi RM, Ma TY : IL-1 β causes an increase in intestinal epithelial tight junction permeability. *J Immunol* 178 : 4641-4649, 2007
- 16) Ellger B, Langouche L, Richir M, et al : Modulation of regional nitric oxide metabolism : Blood glucose control or insulin? *Intensive Care Med* 2008 online version, DOI : 10.1007/s00134-008-118-4
- 17) Ramana KV, Friedrich B, Srivastava S, et al : Activation of nuclear factor- κ B by hyperglycemia in vascular smooth muscle cells is regulated by aldose reductase. *Diabetes* 53 : 2910-2920, 2004
- 18) Chen HI, Yeh DY, Liou HL, et al : Insulin attenuates endotoxin-induced acute lung injury in conscious rats. *Crit Care Med* 34 : 758-764, 2006
- 19) Sukhotnik I, Shehadeh N, Rothem L, et al : Oral insulin up-regulates toll-like receptor 4 expression and enhances intestinal recovery following lipopolysaccharide-induced gut injury in a rat. *Dig Dis Sci* 53 : 1231-1239, 2008

Abstract

Hyperglycemia and Gut Barrier Dysfunction

Satoshi Yajima, Hiroshi Morisaki and Junzo Takeda

Department of Anesthesiology, Keio University School of Medicine
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

Hyperglycemia, caused by aggressive nutrition and insulin resistance obtained, is known to increase the mortality rate in critically ill. Although the underlying mechanisms remain to be clarified, excessive discharges of inflammatory cytokines and endothelial injury may contribute to the development of organ dysfunction. Disruption of gut barrier function in critically ill easily permits further invasion of intraluminal microorganisms and/or toxins into blood or lymph nodes, and causes remote organ failure. Therefore, preservation of gut mucosal barrier has become one of therapeutic goals to improve the mortality and morbidity in critically ill. We therefore wonder if hyperglycemia per se could be a consequential factor to disrupt gut barrier function, subsequently inducing bacterial translocation and multiple organ failure. This review was aimed at examining the possibility of hyperglycemia-augmented gut barrier dysfunction and at clarifying the roles of glycemic control with insulin infusion.

ICU & CCU 32 (10) : 815-820, 2008

合成 Xa 阻害薬投与に伴う股関節 全置換術の術後鎮痛法 —硬膜外鎮痛と IVPCA の比較—

木下 智恵*

小杉志都子 橋口さおり

津崎晃一 武田純三

慶應義塾大学医学部麻酔学教室

要 旨

近年、整形外科股関節全置換術では、静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とする術後の抗凝固薬投与が増加しており、術後鎮痛法の検討が必要と考える。今回、THA 術後痛管理における硬膜外鎮痛と IVPCA を比較した。回復室および病棟帰室時の疼痛スコア (VRS, NRS) は、IVPCA 群で高値を示したが、病棟帰室後 2 時間以降では両群間に差が認められず、副作用の発生率も両群間に差はなかった。THA では、IVPCA により比較的良好な術後鎮痛が得られたが、術直後の鎮痛効果が不十分になる場合が認められ、さらなる検討が必要である。

(臨床麻酔 2009; 33: 25-9)

キーワード：股関節全置換術、術後鎮痛法、IVPCA

下肢整形外科手術後の肺血栓塞栓症は高い死亡率を示し、重大な術後合併症として認識されている。2007 年 6 月、下肢整形外科手術患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした合成 Xa 阻害薬 (フォンダパリヌクス) が承認され、当施設でも股関節置換術症例に対し、術後 24 時間からのフォンダパリヌクス投与がクリティカル・パスに組み入れられた。一方、このような抗凝固薬投与患者に対する脊髄くも膜下麻酔および硬膜外麻酔では、穿刺やカテーテル抜去に伴う血腫形成のリスクが問題となる結果、ガイドラインに則した慎重な対応¹⁾が求められ、さらに術後痛管理の手段選択にも影響を与えることとなった。すなわち、従来の股関節手術では、硬膜外鎮痛に

よる比較的良好なコントロールが可能であったが、フォンダパリヌクスの導入以降、硬膜外カテーテルの早期 (術後 22 時間) 抜去に伴う疼痛コントロール不良例が明らかとなってきた。今回、静脈内自己調節鎮痛 (IVPCA) が、股関節特有の痛みに対して硬膜外鎮痛と同等な代替鎮痛手段となり得るか検討する目的で両者の比較を試みた。

対象と方法

対象は 2007 年 9 月～2008 年 3 月までの股関節全置換術を予定された ASA 分類 I または II の成人患者 71 名とし、事前に本研究の主旨説明を加えると共に、同意を得た。対象の除外基準は、使用予定薬物に過敏症の既往を認める患者、術前にオピオイド投与を受けていた患者、認知症患者および妊婦とした。対象は硬膜外鎮痛群 (EPI

*Chie Kinoshita

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

慶應義塾大学医学部麻酔学教室 (教授：武田純三)

群) (n=31) と IIVPCA 群 (n=40) の 2 群に無作為に割り付けた。

EPI 群では、術中管理を腰部硬膜外麻酔とセボフルランによる全身麻酔の併用で行った。術後鎮痛のための硬膜外ローディング投与として手術終了 30 分前に 0.5% ロビバカイン 10 mL を使用し、硬膜外 PCA (内容: 0.15% ロビバカイン, フェンタニル 2.7 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 設定: ベース投与量 5 mL $\cdot \text{hr}^{-1}$, 単回投与量 2 mL $\cdot \text{回}^{-1}$) を開始した。フォンダバリヌクスを術後 24 時間から投与するため、その 2 時間前に硬膜外カテーテルを抜去し、以後は疼痛時にジクロフェナクナトリウムの直腸内投与を適宜行った。IIVPCA 群では、術中管理をセボフルランとレミフェンタニルによる全身麻酔で行い、ローディング投与として手術終了 60 分前にモルヒネ 0.2 mg $\cdot \text{kg}^{-1}$ を単回静注した後、IIVPCA (内容: モルヒネ, 設定: ベース投与量 0.5 mg $\cdot \text{hr}^{-1}$, 単回投与量 1 mg $\cdot \text{回}^{-1}$) を開始した。

<測定項目>

疼痛評価として回復室では verbal rating scale (VRS) を使い、0~3 の 4 段階評価 (0: 疼痛なし, 1: 軽度の疼痛, 2: 中等度の疼痛, 3: 重度の疼痛) とした。回復室入室から 5 分ごとに VRS を記録し、VRS が 2 以上であれば、その都度、モルヒネ 2 mg を単回静注することでローディング不足を補った。回復室入室 15 分後に、重篤な副作用がないことを確認した上で病棟帰室とし、帰室後 0, 2, 12, 24 および 48 時間に、安静時および体動時の numerical rating scale (NRS) を記録した。NRS は、0~10 の 11 段階評価 (0: 疼痛なし, 10: 想像できる最悪の疼痛) とした。副

作用の評価として、嘔気スコア (0: 嘔気なし, 1: 軽度嘔気, 2: 重度嘔気, 3: 嘔吐), 鎮静スコア (0: 覚醒している, 1: 軽度の傾眠, 2: 眠っているが、声かけに反応あり, 3: 声かけに反応なし), 呼吸回数をそれぞれ経時的に記録した。術後 2 日目に、CT で肺血栓および深部静脈血栓の発生の有無を確認した。得られた結果は数 (%), あるいは平均 \pm 標準偏差で示した。両群間の比較は、患者背景, VRS ≤ 1 の患者数 (%), および副作用の発生率については χ^2 検定, NRS については Mann-Whitney の U 検定を用い、 $p=0.05$ を有意水準とした。

結 果

患者の年齢, 性別, 麻酔時間, 手術時間には両群間に有意差はなかった (Table 1)。回復室では、VRS が 0 または 1 の患者数 (%) は、回復室入室時, 5 分後, 10 分後, 15 分後のいずれも EPI 群が有意に多かった (回復室入室時: 93.5% vs 76.7%, 5 分後: 96.7% vs 74.4%, 10 分後: 96.7% vs 76.7%, 15 分後: 96.5% vs 83.7%, それぞれ $p < 0.05$, Fig. 1)。病棟帰室時の NRS は、EPI 群が有意に低かった (安静時 0.68 \pm 1.67 vs 2.70 \pm 2.67, 体動時 0.73 \pm 1.61 vs 2.78 \pm 1.61, それぞれ $p < 0.01$) が、帰室後 2 時間以降は両群間に有意差はなかった。帰室後 48 時間では、IIVPCA 群のほうが低い NRS を示した (安静時 2.28 \pm 1.64 vs 0.44 \pm 1.33, 体動時 4.52 \pm 2.50 vs 2.44 \pm 2.35, それぞれ $p < 0.01$) (Fig. 2)。IIVPCA 群の総モルヒネ投与量は術当日が 28.0 mg, 術後 1 日目が 13.7 mg であった。嘔気スコアおよび

Table 1 Patients Demographics and Intraoperative Characteristics

	EPI group (n=31)	IIVPCA group (n=40)	
Age (yr)	62.5 \pm 10.7	61.2 \pm 9.8	NS
Sex (male/female)	3/17	2/13	NS
ASA PS (I/II)	11/20	19/21	NS
Duration of anesthesia (min)	189 \pm 69	203 \pm 68	NS
Duration of surgery (min)	115 \pm 63	129 \pm 54	NS
Time to the first rehabilitation (day)	2.1 \pm 0.3	2.2 \pm 0.6	NS

Values are presented as mean \pm SD or absolute frequency.
NS: no significant difference.

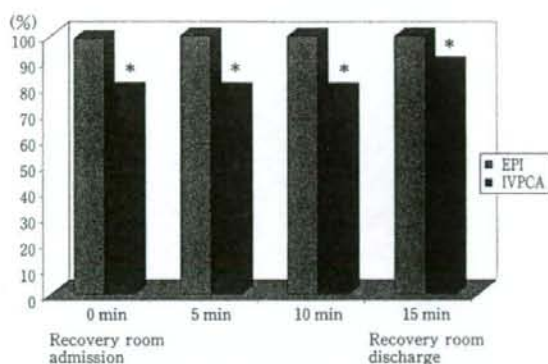


Fig. 1 Percentage of patients with VRS=0 or 1 (none or mild pain) at recovery room. *: Significant difference ($p < 0.05$ vs EDB group).

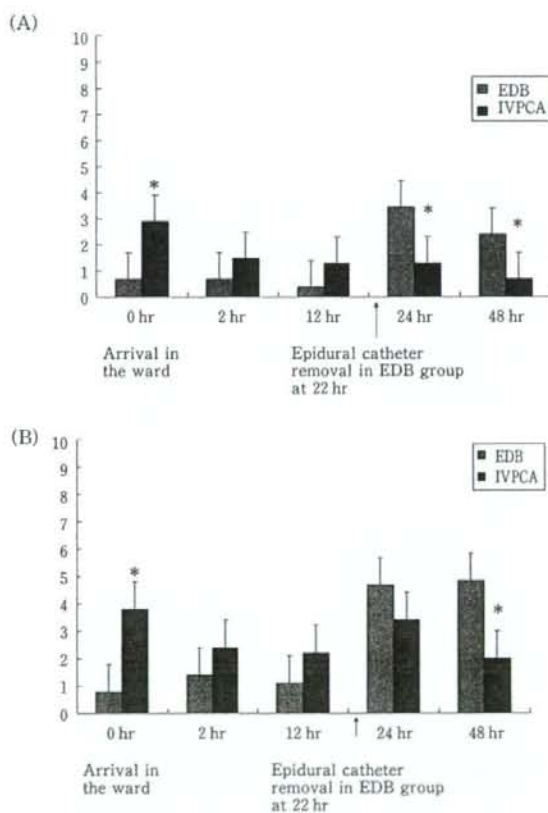


Fig. 2 NRS after arrival in the ward. (A) : NRS at rest, (B) : NRS on movement. Values are means \pm SD. *: Significant difference ($p < 0.01$ vs EDB group).

Table 2 Percentage of Patients with Side Effect in Each Group (% (number))

	EPI group (n=31)	IVPCA group (n=40)	p value
Nausea score ≥ 1			
0 hr	16.2% (5)	20% (8)	0.70
24 hr	3.2% (1)	2.5% (1)	0.85
48 hr	0% (0)	0% (0)	—
Sedation score ≥ 2			
0 hr	6.5% (2)	7.5% (3)	0.86
24 hr	3.2% (1)	0% (0)	0.25
48 hr	0% (0)	0% (0)	—
Respiratory depression (RR < 8 breath \cdot min ⁻¹)	0% (0)	0% (0)	—
Deep venous thrombosis	19.6% (6)	25% (10)	0.36
Pulmonary embolism	6.5% (2)	2.5% (1)	0.79

Significant difference; $p < 0.05$.

鎮静スコアは両群間に有意差はなく、呼吸抑制は両群とも認めなかった。また、離床（理学療法）開始日と肺血栓・深部静脈血栓発症率についても両群間に有意差はなかった（Table 2）。

考 察

下肢整形外科手術における術後痛管理では、とくに体動時の鎮痛効果が硬膜外鎮痛で優れるとされ^{2,3)}、これが鎮痛手段として硬膜外鎮痛を選択する理由の1つであった。しかし、フォンダパリヌクスの導入により、下肢整形外科手術に対する抗凝固薬投与は、今後その増加傾向が予想される。抗凝固薬投与と患者に対する硬膜外カテーテル留置は、カテーテル抜去を適切な時期に行うことや、予期せぬ自己抜去に対する配慮が必要であり、その扱いには慎重を要する。フォンダパリヌクス投与で、合併症としての硬膜外血腫が生じた報告は未だないが、低分子ヘパリンと同様の対応が推奨され⁴⁾、硬膜外カテーテル抜去とフォンダパリヌクスの初回投与の間には、少なくとも2時間の時間的猶予が求められている。

今回のEPI群では、術後22時間での硬膜外カテーテル抜去後、ジクロフェナクナトリウムの頓用にもかかわらず、NRSが上昇しており、疼痛の悪化が認められた。一方、IVPCAは、抗凝固薬投与のタイミングと関わりなく施行可能な利点を有するが、硬膜外鎮痛と比較して多量のオピオ

イドを必要とするため、副作用の増加が危惧される。しかし、今回の結果では、嘔気嘔吐や過剰鎮静、呼吸抑制などの発生頻度における両群間の有意差は認められなかった。IVPCA群では、EPI群と比較して術直後の鎮痛効果が不十分な場合が多かった。これは、レミフェンタニルを主とした術中鎮痛から他の手段による術後鎮痛へと、その円滑な移行を目的とする移行オピオイド（transitional opioid）としてモルヒネを使用した。効果発現に時間を要し、術直後に十分な鎮痛効果が得られなかったことが考えられる。しかし、レミフェンタニルからの移行オピオイドとしてモルヒネを使用する場合、今回使用した投与量および投与のタイミングがベストであるとする報告⁵⁾や、また、移行オピオイドの種類によって、術直後の鎮痛効果に差はないとする報告⁶⁾がある。術直後の鎮痛を改善するには、オピオイドの静脈内投与のみでは限界があると考えられ、補助的な鎮痛手段として脊髄くも膜下麻酔や下肢末梢神経ブロックなどの併用⁶⁾も選択候補に含まれると考えられた。

硬膜外麻酔は、下肢整形外科手術後の肺血栓塞栓症のリスクを低下させるという報告⁷⁾もあるが、今回、CTによって確認した肺血栓および深部静脈血栓の発生率は両群間でほぼ等しく、実際に呼吸不全などの臨床症状が出現した症例は認められなかった。

手術直後の疼痛に対してはほかに併用する補助的な鎮痛手段もあることや今後さらに抗凝固療法

の適応が広がることを併せて考えればIVPCAを選択するメリットは高い。硬膜外鎮痛を生かすには、カテーテル抜去と抗凝固薬の投与中止と再開のスケジュールを厳重に管理することとカテーテルの自然抜去を防ぐ対策が必要である。

本稿の要旨は、日本麻酔科学会第55回学術集会(2008年、横浜市)で発表した。

文 献

- 1) Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al: Regional anesthesia in the anticoagulated patients: Defining the risk (The Second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 172-97
- 2) Wulf H, Biscop J, Beland B, et al: Ropivacaine Epidural Anesthesia and Analgesia Versus General Anesthesia and Intravenous Patient-Controlled Analgesia with Morphine in the Perioperative Management of Hip Replacement. *Anesth Analg* 1999; 89: 111-6
- 3) Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, et al: Effects

- of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1998; 87: 88-92
- 4) Muñoz HR, Guerrero ME, Brandes V, et al: Effect of timing of morphine administration during remifentanyl-based anaesthesia on early recovery from anaesthesia and postoperative pain. *Br J Anaesth* 2002; 88: 814-8
 - 5) Albrecht S, Fechner J, Geisslinger G, et al: Postoperative pain control following remifentanyl-based anaesthesia for major abdominal surgery. *Anaesthesia* 2000; 55: 315-22
 - 6) Singelyn FJ, Vanderelst PE, Gouverneur JM: Extended femoral nerve sheath block after total hip arthroplasty: continuous versus patient-controlled techniques. *Anesth Analg* 2001; 92: 455-9
 - 7) Mauerann WJ, Shilling AM, Zuo Z: A comparison of neuraxial block versus general anesthesia for elective total hip replacement: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2006; 103: 1018-25
- < 2008. 10. 受付 >

<Original Article>

Comparison of Epidural Analgesia and Intravenous Patient-controlled Analgesia after Total Hip Arthroplasty in the Anticoagulated Patients

Chie Kinoshita, Shizuko Kosugi,
Saori Hashiguchi, Koichi Tsuzaki
and Junzo Takeda

Department of Anesthesiology, School of Medicine, Keio University

We compared epidural analgesia versus IVPCA with morphine after total hip arthroplasty (THA). 71 patients undergoing THA were enrolled and randomized into two groups. Patients in EDB group received general anesthesia (sevoflurane) followed by epidural infusion postoperatively, and patients in IVPCA group received general anesthesia (sevoflurane/remifentanyl) followed by IVPCA with morphine. Although pain score at recovery room and arrival in the ward was higher in the IVPCA group than in the EDB group, pain score after 2 hr after arrival in the ward was comparable. The incidence of side effects (nausea and vomiting, sedation and respiratory depression) was similar in both group. Whereas IVPCA with morphine provided almost good pain control during the first 48 hr after THA, additional measures should be taken into account to cover an inadequate analgesia in the immediate postoperative period.

(J Clin Anesth (Jpn) 2009; 33: 25-9)

Key words: Total hip arthroplasty, Postoperative analgesia, IVPCA

* * *

睡眠時無呼吸症候群患者の 麻酔管理

中塚逸央

武田純三

慶應義塾大学医学部麻酔学教室

はじめに

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) は、睡眠中に繰り返す上気道の閉塞を特徴とする睡眠関連呼吸障害の1つで、「日中過眠もしくは閉塞型無呼吸に起因するさまざまな症候のいくつかを伴い、かつ無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index: AHI) ≥ 5 」と定義されている¹⁾。睡眠時無呼吸症候群には、ほかに心不全や脳血管障害などによくみられる、呼吸努力が完全に停止する中枢型があるが、頻度は睡眠時無呼吸症候群全体の数%以下と少ない。睡眠時無呼吸症候群の有病率は、Youngら²⁾のWisconsin州の州職員を対象とした研究では、男性で4%、女性で2%とされている。また、日本人における有病率は男性の3.3%、女性の0.5%程度と推定され、男性の有病率が高い³⁾。

OSASには高率に高血圧、肺高血圧、不整脈、虚血性心疾患、心不全、脳血管障害などの循環器疾患を合併し、また、耐糖能異常や脂質代謝異常などメタボリックシンドロームとの関連も示唆され、上気道以外にも周術期管理に注意を要する点
キーワード：睡眠時無呼吸症候群、麻酔管理、ガイドライン

Seminar
Anesthetic Management of Patients with
Obstructive Sleep Apnea
Itsuo Nakatsuka and Junzo Takeda (Department
of Anesthesiology, School of Medicine, Keio Uni-
versity)

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
慶應義塾大学医学部麻酔学教室 (教授：武田純三)

が多い⁴⁾。

2006年には American Society of Anesthesiologists (ASA) より、OSAS患者に対する周術期管理のガイドラインが発表された⁵⁾。本稿ではこのガイドラインを紹介しながら、OSAS患者の麻酔管理について述べる。

1. OSASの病態

無呼吸の発生には生理学的要因と、解剖学的要因が関係する。生理学的には、咽頭開大筋の神経調節が関与する。咽頭開大筋にはオトガイ舌筋や口蓋帆張筋があるが、そのうちオトガイ舌筋は咽喉頭にある圧レセプタからの反射、延髄の呼吸ニューロンや覚醒を調節するニューロンからの刺激、化学受容体からの刺激などにより調節されている⁶⁾。この神経調節は睡眠や鎮静薬により抑制されOSAS発症の原因となる。解剖学的には、咽頭の軟部組織の量と骨格の大きさが関与している。肥満者では上気道の軟部組織への脂肪沈着により気道が閉塞しやすくなる。しかし、日本人ではOSAS患者の3割がbody mass index (BMI) < 25 といわれ、欧米人と比較して人種的にOSASを発症しやすいといわれる⁷⁾。また、小顎症や扁桃肥大、末端肥大症などはOSASを悪化させる。

夜間の繰り返す無呼吸により睡眠の分断が起き、日中の過眠や集中力の低下をきたすようになる。また、無呼吸による低酸素血症、高二酸化炭素血症による交感神経活動の増加は高血圧、頻

脈、不整脈の原因となり、さらにインスリン抵抗性をきたす。

2. OSAS 患者の周術期合併症

麻酔管理で最も問題となるのは挿管困難である。OSAS 患者では非 OSAS 患者と比較して挿管困難の頻度が5~8倍にもなる^{8,9)}。また、重症の OSAS 患者のほうが挿管困難の頻度がより高い⁸⁾。逆に挿管困難の患者では OSAS のリスクが高くなる¹⁰⁾。

OSAS 患者では術後の合併症が多くなるという報告がある。低酸素血症のほか、冠動脈バイパス術後の心房細動の発生率は OSAS 患者ではそうでない患者より高く、また、OSAS 患者では膝股関節手術後の、ICU への転送や再挿管といった術後合併症の頻度が2.5倍高いという報告もある^{11,12)}。ほかに入院期間やICU滞在期間の延長、術後高血圧といったことが起こり得る^{11,12)}。このような術後合併症は、術前のAHIが高く睡眠時の動脈血酸素飽和度の最低値が低いといった重症の OSAS 患者のほうによくみられる¹¹⁾。

3. ASA ガイドライン⁹⁾

1996年に発表されたこのガイドラインは、周術期ケアの改善と鎮静・鎮痛や麻酔を受ける OSAS 患者の有害転帰を減らすことが目的で、主に上気道の管理に的を絞ったものとなっている。

対象は、入院や外来患者として手術室などで鎮静や麻酔を受ける、肥満、妊娠、その他の原因による OSAS 患者である。純粋な中枢型睡眠時無呼吸症候群や睡眠時無呼吸症候群とは関係がない気道の異常、他の原因による日中の過剰な眠気、1歳未満の患者、睡眠時無呼吸がない肥満患者はこのガイドラインの対象外である。OSAS 患者の周術期管理に関するランダム化比較試験に基づくエビデンスはまだ少なく、ガイドラインも主にコンサルタントの意見を参考に作られている。

1 術前評価

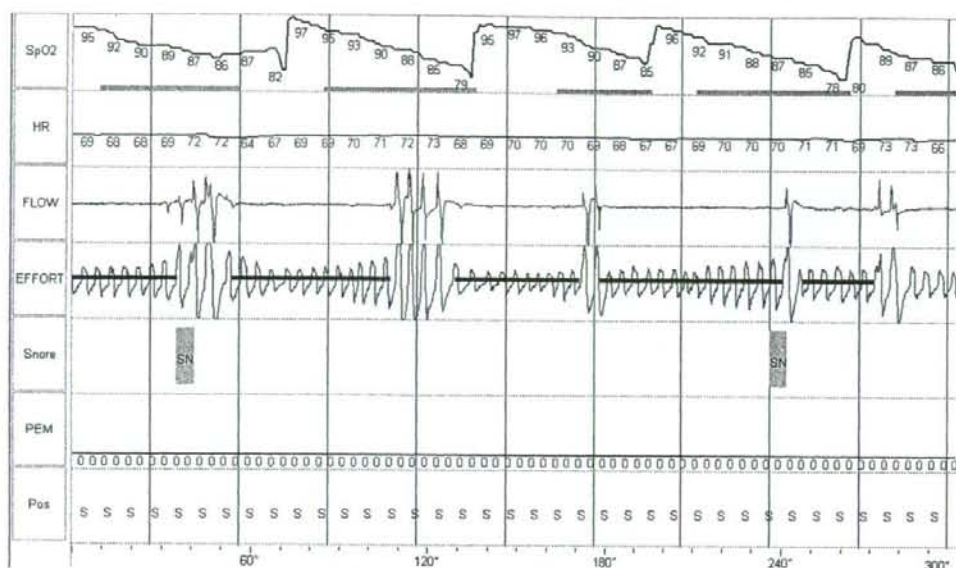
OSAS が術前より診断されていることは少なく、80%以上が見逃されている¹³⁾といわれる(図1)。OSAS と診断されていない挿管困難患者の中に高率に OSAS 患者を認めたという報告¹⁰⁾があるように、周術期の気道トラブルから初めて OSAS の存在を疑うこともある。また、手術患者に対し、ルーチンに OSAS の症状の有無を尋ねる麻酔科医は12%で、術前評価の1つとしての OSAS 合併の検索は一般的とはいえず、多くの麻酔科医は患者の体格が OSAS を示唆する場合のみ、その症状も尋ねるようである¹⁴⁾。

術前より OSAS の合併を疑うには、過去の診療録を参照し、以前の麻酔での気道確保困難や高血圧などの循環器病の有無をチェックすると共に、患者やその家族に対する問診で、いびきや睡眠中の無呼吸のエピソード、睡眠からの頻繁な覚醒、覚醒後の頭痛、日中の眠気がないかどうかを確かめる。そして鼻咽頭の特徴、首周囲径、扁桃や舌の大きさなどから上気道の評価を行う。Mallampati 分類の class IV や高度肥満(小児では同年齢の95パーセントイル以上)も OSAS の合併を疑わせる。場合によってはさらにセファロ分析を行う。

表1に ASA による OSAS を疑わせる臨床所見と症状のチェックリストを示す。他のより簡便なスクリーニング方法として、部屋の外にまで聞こえるいびき、日中の頻繁な疲労や眠気、睡眠中の無呼吸の指摘、(治療中の)高血圧のうち2つ以上が当てはまると OSAS の可能性が高いとする質問表も考案されている¹⁵⁾。

これらから OSAS の合併が示唆された場合は、そのまま手術を行うか、手術前に睡眠検査を行い OSAS の治療を開始するかどうかを術者と協議し、場合によっては手術を延期する。ASA の調査では、OSAS が十分に評価されていない場合には、気道の手術、腹腔鏡下の大手術、開腹手術、整形外科の大手術は延期したほうが良いと考える人が多い。

また、このような術前診断は周術期経過を改善



図① 手術前夜に行った65歳男性の睡眠検査の1例。
入院前にはOSASと診断されていなかったが、問診上OSASを疑い、睡眠検査を行ったところ、1分近い呼気flowの停止と著明な低酸素血症を認めた。

表① OSASを疑わせる臨床所見と症状(例)⁵⁾

1. 身体的特徴
a. BMI ≥ 35
b. 首周囲径 ≥ 17 inch (43 cm) …男性 ≥ 16 inch (40 cm) …女性
c. 気道に影響する頭蓋顔面異常
d. 解剖学的鼻閉
e. 正中線近くに達する扁桃肥大
2. 睡眠中の気道閉塞の既往 (2項目以上、一人で寝ている場合は最低1項目)
a. 部屋の外まで聞こえる大きないびき
b. 頻繁ないびき
c. 睡眠中の呼吸の停止
d. 窒息感で目が覚める
e. 睡眠から頻繁に覚醒する
f. 睡眠中の間欠的な発声 (小児)
g. 寝相が悪い、睡眠中の呼吸困難や努力様呼吸の両親による指摘 (小児)
3. 眠 気
a. 十分な睡眠時間にもかかわらず頻繁に眠気や疲労がある
b. 十分な睡眠時間にもかかわらず刺激のない環境 (テレビ視聴, 乗車中) で容易に眠る
c. 日中眠そうに見える, ぼーっとしている, 攻撃的, 集中力がない (小児)
d. 朝起きる時間にしばしば起きられない (小児)

2つ以上のカテゴリーの所見や症状に当てはまればOSASを合併している可能性が高い。

するがコスト軽減に寄与するかどうかは不明と考えられている。周術期のリスクの大きさはOSASの重症度と手術侵襲の程度、術後鎮痛の必要度によって推定する。

2 術前準備

OSASの治療法として持続気道陽圧 (continuous positive airway pressure: CPAP) の有効性は確立している¹⁶⁾。また、CPAP継続が不可能な症例や軽症のOSASでは下顎を前方に移動させて固定する口腔内装置がある程度有効とされているが¹⁷⁾、術前のCPAPや非侵襲的陽圧換気法 (noninvasive positive pressure ventilation: NPPV) の使用、または術前の口腔内装置の使用の有効性は確立していない。しかし、周術期以外が対象の研究ではCPAPを使用することにより高血圧の軽減や不整脈の減少がみられ、心機能が改善するとされる¹⁸⁾。また、術前のCPAPは上気道の浮腫を改善するという¹⁹⁾。

ガイドラインでは、重症のOSAS患者では術前からのCPAP使用を開始し、それが有効でない場合はNPPVを考慮するとしている。さらに場合によっては口腔内装置や体重を減らしてもらうことも考慮する。口蓋垂軟口蓋咽頭形成術 (uvulopalatopharyngoplasty: UPPP) や顎骨延長術などの外科的治療後は、症状がなくなり、睡眠検査で正常と判断されるまでOSASのリスクは続いていると考える。挿管困難が予想されるので、“Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway”²⁰⁾に従って準備する。また、リスクの高いOSAS患者では、手術を入院させて行うか、外来で行うかを決定しなければならない(後述)。

3 術中管理

OSAS患者に対する麻酔法の選択や気道管理、モニタリングをどうすればよいかを調べたランダム化比較試験はない。吸入麻酔薬や静脈麻酔薬、そしてオピオイドはいずれも上気道筋の活動を抑制する。そのため、麻酔はなるべく区域麻酔単独

で行い、不可能な場合は全身麻酔で行うのが良いと考えられる。区域麻酔と全身麻酔の併用が予後をよくするかどうかに関してはコンサルタントの意見が分かれている⁵⁾。

ガイドラインでは、体表の手術は局所麻酔や末梢神経ブロックで行い、それに中等度の鎮静を加える場合はカプノグラフィーなどで呼吸の状態を連続的にモニターする、としている。また、術前よりCPAPや口腔内装置を用いている患者では鎮静時にもそれらを使うことを考慮する。上気道手術は気道を確保した全身麻酔下で行うほうが中等度や深い鎮静下で行うより良い。四肢末梢の手術は全身麻酔より局所麻酔や神経ブロック、または硬膜外・脊髄も膜下麻酔で行うほうが良い。気管挿管チューブの抜管は筋弛緩を完全に拮抗したことを確認し、全覚醒後に行う。その場合、できれば仰臥位より側臥位や半坐位で行うのが良い。

4 術後管理

術後管理で考慮すべきは、術後鎮痛、酸素化、体位、モニタリングである。オピオイドや鎮静薬は呼吸抑制をきたすため、その使用には注意が必要である。

オピオイドの全身投与量を減らすため局所的な鎮痛法を考慮する。硬膜外麻酔にオピオイドを併用する場合は鎮痛の改善といった利点と頭側への拡がりによる呼吸抑制といった欠点を考慮に入れ、局所麻酔薬単独投与と比較検討する必要がある。Patient-controlled analgesia (PCA)を行う場合はバックグラウンドの持続投与は行わないか、行う場合は細心の注意を必要とする。非ステロイド性消炎鎮痛薬はオピオイドの使用量を20~35%減らすことができるため²¹⁾、適切な場合には投与するようにする。鎮静薬の併用は気道閉塞のリスクを高める。

術後は酸素を投与して動脈血酸素飽和度を保つ。そして空気呼吸下で術前の動脈血酸素飽和度を保てるようになったら中止する。ただし、酸素投与によって無呼吸の時間が長くなったり、パルスオキシメータによる、無気肺や一過性の無呼吸、

低呼吸の発見が遅れたりする可能性がある。術前からCPAPやIPPVを使用している患者では術後の使用もなるべく早く再開するべきである。術前にこれらを使用していない患者での術後CPAPやIPPVの装着の有効性は不明と考えられているが、気道閉塞や低酸素血症が頻回に起こる場合はそれらの使用を考慮する。

術後の体位は仰臥位を避ける。非手術患者を対象とした研究では仰臥位より側臥位、腹臥位、坐位のほうがAHIは改善すると報告されている。リカバリールームを出た後のモニタリングに関しては、ICUでのフルモニタリングや専属の観察者は必ずしも必要ないが、パルスオキシメータの連続的なモニタリングは、空気呼吸で睡眠中の動脈血酸素飽和度が90%以上になるまで必要である。

手術後2~4日目には、手術・麻酔によって抑制されていたREM睡眠が増える。REM睡眠では抗重力筋の緊張が低下するため無呼吸が悪化する。そのため術後数日目の夜間低酸素血症にも注意が必要である^{11,12)}。

5 手術を外来で行うか入院させて行うか、モニターのない場所への退院基準

安全に外来手術で管理できるOSAS患者の条件や、術後帰宅許可までの適切な時間については十分に検証されていない。局所麻酔や区域麻酔で行われる外来手術に関しては、非OSAS患者の場合と同様安全に行えるが、全身麻酔で行われる体表の手術や3歳以上の扁桃摘出術が外来で安全にできるかどうかははっきりしないと考えられている。

OSAS患者が手術を受ける際は手術を外来で行うか入院させて行うかを決定しなくてはならない。その際に考慮すべき点は、睡眠時無呼吸の状況(治療されているか否かなど)、解剖学的生理学的異常、合併症の状況(心循環系合併症などが治療されているか否か)、手術の種類、麻酔法、術後オピオイドの必要性、患者の年齢、退院後の観察の方法、外来施設の機能などである。OSAS患者の手術を外来で行う際には、気道確保困難時

に必要な機材やCPAP機器、人工呼吸器、レントゲン機器、臨床検査室が揃っていることや、入院できる施設に搬送できることが必要となる。

OSAS患者は退院まで非OSAS患者より3時間以上モニターする必要がある。気道閉塞や低酸素血症の最後のエピソードから平均7時間モニターが必要である。退院には空気呼吸での動脈血酸素飽和度が術前値に戻り、リカバリールームで静かにしていても低酸素血症や気道閉塞を起こさないことが条件である。

おわりに

本邦でも高齢者や肥満患者が増えてきているため、OSASを合併している患者が手術を受ける頻度も高まってくると思われる。これらの患者は必ずしもOSASと診断されているわけではないので、術前スクリーニングの1つにOSASの合併の有無という項目を加えることが重要となってくる。また、周術期のOSAS患者の管理についてはまだはっきりとしたエビデンスは少なく、これからの研究が待たれる。

文 献

- 1) 赤柴恒人, 井上雄一, 大井元晴, 他: 診断. 睡眠呼吸障害研究会編. 成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン. 東京, メディカルレビュー社, 2005; 15-22
- 2) Young T, Palta M, Dempsey J, et al: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5
- 3) 角谷 寛: 睡眠時呼吸障害の疫学と社会的インパクト. 井上雄一, 山城義広編. 睡眠時呼吸障害 Update 2006. 東京, 日本評論社, 2006; 1-8
- 4) 赤柴恒人, 井上雄一, 大井元晴, 他: 合併症. 睡眠呼吸障害研究会編. 成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン. 東京, メディカルレビュー社, 2005; 11-14
- 5) Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, et al: Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2006; 104: 1081-93
- 6) White DP: Pathogenesis of obstructive and

- central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 1363-70
- 7) 高井雄二郎 : OSAHS の人種差. 井上雄一, 山城義広 編. 睡眠時呼吸障害 Update 2006. 東京, 日本評論社, 2006 ; 139-46
 - 8) Kim JA, Lee JJ : Preoperative predictors of difficult intubation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Can J Anaesth* 2006 ; 53 : 393-7
 - 9) Siyam MA, Benhamou D : Difficult endotracheal intubation in patients with sleep apnea syndrome. *Anesth Analg* 2002 ; 95 : 1098-102
 - 10) Chung F, Yegneswaran B, Herrera F, et al : Patients with difficult intubation may need referral to sleep clinics. *Anesth Analg* 2008 ; 107 : 915-20
 - 11) Chung SA, Yuan H, Chung F : A systemic review of obstructive sleep apnea and its implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 2008 ; 107 : 1543-63
 - 12) Kaw R, Michota F, Jaffer A, et al : Unrecognized sleep apnea in the surgical patient : implications for the perioperative setting. *Chest* 2006 ; 129 : 198-205
 - 13) Young T, Evans L, Finn L, et al : Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997 ; 20 : 705-6
 - 14) Turner K, VanDenkerkhof E, Lam M, et al : Perioperative care of patients with obstructive sleep apnea-a survey of Canadian anesthesiologists. *Can J Anaesth* 2006 ; 53 : 299-304
 - 15) Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al : STOP questionnaire : a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008 ; 108 : 812-21
 - 16) Patel SR, White DP, Malhotra A, et al : Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea : results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 565-71
 - 17) Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, et al : A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Chest* 1996 ; 109 : 1269-75
 - 18) Dhillon S, Chung SA, Fargher T, et al : Sleep apnea, hypertension, and the effects of continuous positive airway pressure. *Am J Hypertens* 2005 ; 18 : 594-600
 - 19) Meoli AL, Rosen CL, Kristo D, et al : Upper airway management of the adult patient with obstructive sleep apnea in the perioperative period--avoiding complications. *Sleep* 2003 ; 26 : 1060-5
 - 20) American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Practice guidelines for management of the difficult airway : an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology* 2003 ; 98 : 1269-77
 - 21) Bell RL, Rosenbaum SH : Postoperative considerations for patients with obesity and sleep apnea. *Anesthesiol Clin North America* 2005 ; 23 : 493-500

* * *

Hiroshi Morisaki
Satoshi Yajima
Yoko Watanabe
Takeshi Suzuki
Michiko Yamamoto
Nobuyuki Katori
Saori Hashiguchi
Junzo Takeda

Hypercapnic acidosis minimizes endotoxin-induced gut mucosal injury in rabbits

Received: 16 November 2007
Accepted: 19 June 2008
Published online: 15 July 2008
© Springer-Verlag 2008

Electronic supplementary material

The online version of this article (doi:10.1007/s00134-008-1212-7) contains supplementary material, which is available to authorized users.

H. Morisaki (✉) · S. Yajima ·
Y. Watanabe · T. Suzuki ·
M. Yamamoto · N. Katori ·
S. Hashiguchi · J. Takeda
Department of Anesthesiology,
Keio University School of Medicine,
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku,
Tokyo 160-8582, Japan
e-mail: morisaki@z8.keio.jp
Tel.: +81-3-53633810
Fax: +81-3-33568439

Abstract Objective: Recent evidence demonstrated that hypercapnic acidosis due to lung protective strategy was not only permissive but also even therapeutic for injured lung. Since the effects of hypercapnic acidosis on extra-pulmonary organs remain to be clarified, we tested the hypothesis that hypercapnic acidosis protects gut mucosal barrier function by modulating inflammation in a rabbit model of endotoxemia. **Design:** Prospective randomized animal study. **Setting:** University research laboratory. **Subjects:** Male New Zealand white rabbits. **Interventions:** Thirty-two animals were randomly allocated into two groups: normocapnia ($n = 17$) and hypercapnia ($n = 15$). The latter group received F_iCO_2 5% under mechanical ventilation to achieve hypercapnia throughout the study periods, whereas the former with F_iCO_2 0%.

Measurements and results: Arterial blood gas, intramucosal pH (pHi) and portal blood flow were assessed at baseline, 2-h and 4-h infusion of lipopolysaccharide. At 4 h, ileal myeloperoxidase (MPO) activity and intestinal permeability were measured. The animals in the hypercapnia group showed apparent hypercapnic acidosis and progressive intramucosal acidosis at 4 h, accompanied by significantly lower intestinal permeability versus normocapnia group. Ileal MPO activity was comparable between the study groups. **Conclusions:** Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced gut barrier dysfunction possibly through neutrophil-independent mechanisms.

Keywords Hypercapnia · Bacterial translocation · Intramucosal pH · Myeloperoxidase

Introduction

Lung protective strategy has been recognized as a valuable approach to improve the outcome of critically ill patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) [1, 2]. With this strategy, low tidal volume ventilation to obviate alveolar overextension results in hypercapnic acidosis. Recent study demonstrated that hypercapnic acidosis had a protective or even therapeutic effect on injured lungs [3, 4], whereas the other group alarmed that hypercapnic acidosis retarded plasma membrane wound resealing in a model of ventilator-induced lung injury [5].

Although the key component to provide its protective property is primarily considered as being acidosis, hypercapnic acidosis is more effective to minimize lung injury rather than metabolic acidosis [6]. On the contrary, hypercapnia by itself has potent vasodilating property to provide sufficient oxygen delivery to tissues, particularly in the coronary and cerebral circulation [7, 8]. In addition, an increasing amount of evidence indicates that several components of inflammation, including production of reactive oxygen species and cytokines and activation of nuclear factor- κ B, were diminished under hypercapnic acidosis [9, 10]. Collectively, protective effects of

hypercapnic acidosis on injured organs are mainly produced through its vasodilating and/or anti-inflammatory mechanisms.

While critically ill patients complicated by ARDS is believed to die not owing to respiratory failure but to the other organ failure, the effect of hypercapnic acidosis on extra-pulmonary organs remains to be fully determined. In *ex vivo* experimental condition, previous studies showed that reperfusion with hypercapnic perfusate augmented the recovery of myocardial function after prolonged ischemia and reduced the infarct size after coronary artery occlusion [11, 12]. On the other hand, the impact of hypercapnic acidosis on the gut, the most fragile organ against any type of insults [13], remains unclear and may differ depending on conditions of critically ill or study subjects. Besides, at the microcirculatory level of gut mucosa, hypercapnia by itself possesses the contra-lateral effects, i.e., direct local vasodilation and indirect local vasoconstriction by sympathetic stimulation [10]. Since tissue accumulation of activated neutrophils plays consequential roles to regulate gut barrier function [14], we tested the hypothesis that hypercapnic acidosis preserved gut mucosal function through the modulation of neutrophil dynamics in splanchnic area in a rabbit model of endotoxemia.

Materials and methods

Detailed descriptions of all procedures are available in the online supplement.

Study protocol

After preparatory surgery as described previously [15, 16], 32 healthy rabbits were randomly assigned to two groups, normocapnia ($n = 17$) and hypercapnia ($n = 15$) groups: the former was mechanically ventilated with $F_i\text{CO}_2$ 0% and the latter with $F_i\text{CO}_2$ 5%. After baseline measurements (Fig. 1), lipopolysaccharide (LPS: 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infusion was initiated with aggressive fluid

therapy throughout the study periods. At 4-h study period, we determined the changes of gut mucosal permeability using fluorescein isothiocyanate-conjugated dextran (FD4). Lung and ileal tissues were obtained for the measurement of wet to dry weight ratio. To examine the time-course effects of hypercapnic acidosis on normal rabbits, we also studied eight sham animals that received the same catheterization without LPS infusion under the same study protocol.

Measurement of intramucosal pH, gut mucosal permeability and biochemical analyses

Gut intramucosal pH (pHi) was monitored using an automated air tonometry (Tonocap, Datex Ohmeda, Helsinki, Finland) [16, 17] throughout the study period. To examine the effects of systemic acidosis on pHi over the hypercapnic and endotoxemic stages, we further examined the PCO_2 gap defined as the difference between measured PrCO_2 and PaCO_2 . Gut mucosal permeability was measured using an *in situ* loop preparation as described previously [16, 18]. The results were corrected for the plasma protein contents measured by the Lowry method [19]. Arterial blood samples were used to determine white blood cell (WBC), blood gas and lactate. Residual arterial blood and portal blood samples were centrifuged and stored for measurements of lactate dehydrogenase (LDH) activity [16]. As an index of leukocyte sequestration, MPO activity of ileal wall was assayed [20]. At the completion of experiments, a randomly selected left or right lung was lavaged to measure protein concentration of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) [21].

Statistical analysis

Data are expressed as mean \pm standard deviation unless otherwise specified. Analysis of variance with repeated measures and Friedman test was applied where appropriate. Differences were considered statistically significant if $P < 0.05$.

Fig. 1 Schematic drawing of experimental protocol

