

鎮痛・鎮静が侵襲制御および体液・代謝において果たす役割 —特に侵襲における心筋障害へのアプローチについて—

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 救急・集中治療医学分野

垣花 泰之

人工呼吸管理を受けている重症患者では、気管チューブによる刺激に加え、侵襲的な診断や気管内吸引など、苦痛を伴う処置を受けることが多い。また、発声ができない（意思の疎通ができない）ことによる焦燥感のほか、窒息や拘禁状態に対する不安や恐怖感など過度の精神的苦痛とストレスを伴うことが多い。つまり、呼吸管理を必要とする重症患者は、過大な精神的・身体的ストレスに暴露されているため、呼吸管理中のストレス軽減、呼吸管理への受容性の改善、酸素消費・基礎代謝の抑制、呼吸中枢抑制による換気効率の改善、などを目的に鎮痛・鎮静が行われている。しかし、近年、重症敗血症ラットモデルを用いた実験において、鎮静薬の使用により予後の改善が認められることが報告されている。つまり、鎮痛・鎮静薬は、ストレスの軽減や酸素消費の抑制だけを目的に使用するのではなく、重症患者の予後改善を考慮すべきであり、新たな治療戦略の一つになる可能性がある。確かに、敗血症患者を対象とした鎮静薬の大規模臨床研究（MENDS trial）においても、 $\alpha 2$ アゴニストの鎮静薬が人工呼吸器からの離脱時間を早め、予後を有意に改善することが示されている。

感染や外傷などの侵襲に対する生体反応は、パターン認識受容体（PRRs）を介する種々の炎症性メディエータにより誘導され、全身性炎症反応症候群（SIRS）と呼ばれる病態を呈する。このような生体反応は、その後、神経・内分泌反応、免疫・炎症反応を惹起し、特に過剰な炎症反応は自己組織や機能に対してさまざまな障害を引き起こす。過度の精神的・身体的ストレスにより過剰に放出される内因性カテコラミンは、交感神経緊張状態をもたらし、アドレナリン作動性 β 受容体への刺激は、炎症反応を活性化することが報告されている。 β 受容体は、心血管系に限らず種々の免疫担当細胞にも発現しており、 $\beta 2$ 受容体を介して炎症性物質の産生に関与し、結果として、転写因子NF- κ Bを活性化させ、炎症性サイトカインや血管拡張物質の産生を亢進する。さらに、 β 受容体刺激により一時的に炎症活性が高まった免疫担当細胞は、その後に機能不全となることも報告されている。一方、副交感神経活性は、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体を介して、敗血症病態の炎症活性を抑制することが確認されており、アセチルコリン作動薬は濃度依存性に予後を改善することも示されている。また、敗血症性ショックにおける心機能障害に、アセチルコリン作動性の抗炎症性神経伝達経路の抑制が深く関与し、免疫能障害や過剰炎症反応にも自律神経系障害が強く関与していることが指摘されている。つまり、交感神経緊張状態を早期より回避し、自律神経系のバランスをコントロールする必要がある、ここに鎮静と鎮痛の役割がある。これらのことを踏まえたうえで、鎮痛・鎮静薬が侵襲制御および体液・代謝においてどのような役割を果たしているのか、侵襲における心筋障害へのアプローチはどうすればよいのかを考えたい。