

# 一 文献紹介一

## I

病的な肥満患者に対するサクシニルコリン (SCH) の量の検討

Lemmens HJ, Brodsky JB. The dose of succinylcholine in morbid obesity. *Anesth Analg* 2006; 102: 438-42.

SCH は 50 年以上前から気管挿管に使用されており、特に効果発現が早く短期間で切れることから特に肥満患者に対しては低酸素の危険性を考慮して都合がよい薬剤である。ところが、肥満者の SCH に対する研究は少ないため行った。45 例の病的肥満患者 (BMI > 40kg/m<sup>2</sup>) の胃バイパス術予定患者 45 例で検討した。例によって、肝・腎機能、神経筋疾患は除き、ASA II, III とし Mallanpati 分類 III, IV, 巨大頸は除いた。測定は尺骨神経刺激による手首の内転筋の動きを TOF-Watch SX を使用して判定した。麻酔導入はフェンタネスト 3μg/kg (LBW), プロポフォール 2.5mg/kg とした。SCH を二重盲検法で三群に分け、SCH 1mg/kg を I 群は理想体重 (IBW) より、II 群は脂肪除去体重 (LBW : LBW = 130 × IBW), III 群は実測体重 (TBW) とした。SCH 使用後の気管挿管の状況を検討し、その後 20 分間観察した。三群間で効果発現時間に差はなかった。神経ブロックの程度は I 群で弱かった。回復は I, II 群は早かった。I 群のなかでも 15 例中 5 例で気管挿管に支障が出たが III 群では問題がなかった。繊維束レン縮は 5 例に見られなかったが量的違いによる差はなかった。これらの結果から気管挿管での SCH 使用量は体重あたり 1mg/kg が良いと結論付けられた。

体重がある症例での気管挿管はつい少なめに SCH を入れてしまうことが多いが従来から言われているように 1mg/kg を堂々と入れてもかまわない。回復時間や繊維束レン縮の程度に関係なければかえって少量では気管挿管に失敗するかもしれない。また、挿管困難症が予想される場合には SCH は使用しやすいため今回の結果を留意しておく。

赤毛の女性は正常な凝固機能であってもわずかに挫傷の割合が高い

Liem EB, Hollensead SC, Joiner TV, Sessler DI. Women with red hair report a slightly increased rate of bruising but have normal coagulation tests. *Anesth Analg* 2006; 102: 313-8.

赤毛の人は他の髪色に比べ周術期合併症の割合が高いのではとの印象をよく受ける。この理由が通常用いられている出血凝固系検査で証明できるのであろうかとの疑問に答えるために行った。今回、健康な白人女性ボランティア 51 人で、赤毛 25 人、黒または暗褐色毛 26 人と比べた。対象は出血歴などを聞いた後、凝固検査を行った。血球数、PT, PT-INR, APTT, 血小板機能、血小板凝集能 (ADP, アラキドン酸, エピネフリン, リストセチン) である。赤毛群は確かに出血歴は多く (9 人対 2 人)、これは 5% 有意差が認められた。避妊ホルモン薬内服の割合は有意差がなかった (14 人対 10 人)。その他のヘモグロビン値、白血球数、血小板数、PT, PT-INR, APTT, 血小板凝集能、血小板機能のいずれも両群間で有意な差が認められなかった。もし赤毛の人に凝固異常があるために出血の既往が多いとするならばその原因はわずかなことなのであろう。

赤毛の人が出血の既往が多いとは夢にも思わなかった。当然、凝固機能では差がなく、もしも違いがあったら一大事だ。人種により血管の弱さなどは考えられるがこれと髪の色との関係はどのように繋がるのであろうか。髪の本来的色を見ることができない今日の流行にはどうすればいいのだろうか。

円滑に気管挿管するために必要なサクシニルコリンの量

Naguib M, Samarkandi AH, El-Din ME, Abdullah K, Khaled M, Alharby SW. The dose of succinylcholine required for excellent endotracheal intubating conditions. *Anesth Analg* 2006; 102: 151-5.

二重盲検法において、麻酔急速導入時に 60 秒以内で円滑に気管挿管するためのサクシニルコリンの必要量について検討した。症例は 180 例とし ASA I で平均年齢 30.9 歳、69.9kg で合併症なしであった。導入はフェンタニル 2μg/kg, プロポフォール 2mg/kg とした。意識喪失後ランダムにサクシ

ニルコリン 0, 0.3, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0mg/kg 投与した。気管挿管は 60 秒後にマッキントッシュ #3 で男性 8mm, 女性 7mm で行った。気管挿管のとき喉頭鏡で状況を検討した。喉頭鏡の挿入のし易さ、喉頭蓋の回転・動き、挿管時の四肢の動き・咳について調べた。この結果、サクシニルコリンの使用量によりそれぞれ挿管のしやすさは 0%, 43.3%, 60.0%, 63.3%, 80.0%, 86.7% であった。使用量に応じて挿管時の状況はよくなった。50% の挿管のしやすさはサクシニルコリン使用量換算で 0.39mg/kg で、80% とするには 1.6mg/kg であった。また、サクシニルコリン 0.3mg/kg に比べ 2.0mg/kg では有意に有利であった。この結果、サクシニルコリンは 1.5mg/kg 付近がよいと思われた。またこの量は 0.3mg/kg に比べ作用の発現がやや早く (72s vs 56s), TOF による効果持続時間は有意に長かった (4.4min vs 7.2min)。

日常の臨床にサクシニルコリンを気管挿管に使用している施設はすでに少なくなってしまうと思う。しかし、挿管困難症が予想されるときには重宝する筋弛緩薬である。特に、自発呼吸で麻酔を行う症例や、ラリゲルマスクの挿入が困難な場合サクシニルコリンを使用すると容易に操作できることがある。このような時、サクシニルコリンの使用量は 1.5mg/kg と大まかに覚えておくことは有用である。

#### 整形外科手術での脊椎麻酔と全身麻酔との比較(麻酔薬とコストの関係)

Gonano C, Leitgeb U, Sitzwohl C, Ihra G, Weinstabl C, Kettner SC. Spinal versus general anesthesia for orthopedic surgery: anesthesia drug and supply costs. *Anesth Analg* 2006; 102: 524-9.

整形外科手術の人工股関節および人工膝関節置換手術は一般的には脊椎麻酔(SA)または全身麻酔(GA)によって行われている。この二つの麻酔方法について経済的観点からの報告はなかった。今回われわれは 40 症例を SA 群と GA 群に分けて麻酔薬とそれにかかわるコストを検討した。麻酔時間、血行動態変化、術後疼痛も測定した。対象は ASA I ~ III で前投薬、術前輸液などは一定にした。術中の徐脈や低血圧の際の対処方法も一定にした。

GA 群はフェンタニル、プロポフォールで導入しロクロニウムで気道確保、セボフレンを 2L/min で維持した。SA 群は 2% リドカインで皮膚の局麻をして 26G 脊麻針で 0.5% プピバカイン 3ml を麻酔した。術後疼痛は VAS 値で測定し術後鎮痛薬が投与された。麻酔時間には差がなく、人件費を除くと SA 群が GA 群に比べ術中ばかりか術後も約半分のコストです。特に術後疼痛は SA 群では少なかった。そして、SA 群でロクロニウムを使用しなくても、セボフレンを 1L/min で維持しても、イソフルランに変えても、またその量を 1L/min にしてもどうやっても SA 群より安くはできなかった。これらの手術では GA 群より SA 群の方が安く済みさらに術後疼痛でも有利であった。

わが国では次第に DPC が採用されているとはいえ麻酔は出来高払いである。その際、保険上の麻酔技術料が全麻と脊麻では約 10 倍と雲泥の差があるためなかなかこのようにはいかないであろう。しかし、術後痛の観点からは明らかに脊麻が優れていることから、脊麻にプロポフォールなどを併用して全身麻酔として管理するのがよいであろう。

(菊名記念病院麻酔科 小堀 正雄)

## II

活性酸素種は p38MAPK を介して造血幹細胞の寿命を制限する

Ito K, Hirao A, Arai F, Takubo K, Matsuoka S, Miyamoto K, et al. Reactive oxygen species act through p38 MAPK to limit the lifespan of hematopoietic stem cells. *Nat Med* 2006; 12: 446-51.

造血幹細胞は、細胞分裂して自己複製し、個体の生涯に渡って血液産生を維持する。造血幹細胞の自己複製が適切に調節されることは、造血系の恒常性を維持するのに極めて重要である。本研究は、活性酸素種の増加に反応して起こる p38MAPK の活性化が、造血幹細胞の寿命を制限することを示した。Atm<sup>-/-</sup>マウスでは、活性酸素種の増加が、造血幹細胞に特異的に p38MAPK をリン酸化し、造血幹細胞の静止状態を維持できなくする。造血幹細胞が増殖したり静止状態を維持する機能は、活性酸素種によって低下するが、p38MAPK を阻害すると、この低下は抑制される。これは、活性酸

素一 p38MAPK 経路が造血幹細胞の減少に関与することを示す。さらに、野生型マウス由来の造血幹細胞の寿命は、抗酸化剤や p38MAPK 阻害剤によって延長した。これらの結果は、p38MAPK の不活性化が、造血幹細胞の自己複製能の喪失を防ぐことを示す。本研究で明らかになった、造血幹細胞の寿命を制限する分子機構は、ヒト疾患の有効な治療法に発展すると期待される。

急性 lung injury の治療における、肺動脈カテーテルと中心静脈カテーテルの比較

**The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *New Eng J Med* 2006; 354: 2213-24.**

【背景】肺動脈カテーテルの利点と危険のバランスは、まだ決着がついていない。

【方法】1,000名の急性 lung injury 患者を対象に、肺動脈カテーテルによる血行動態管理と中心静脈カテーテルによる血行動態管理を無作為試験によって比較し、肺動脈カテーテルの利点と危険の関係を評価した。退院前の最初の 60 病日間における死亡率を、主要な結果とした。

【結果】両群の治療前の状態は同じであった。退院前の最初の 60 病日間における死亡率は、両群で同じであった (27.4% - 肺動脈カテーテル群, 26.3% - 中心静脈カテーテル群,  $P=0.69$ )。また、28 病日までに、人工呼吸器を外せた日数 (13.2 日, 13.5 日,  $P=0.58$ )、集中治療室から出られた日数 (12.0 日, 12.5 日,  $P=0.40$ ) も両群で同じであった。肺動脈カテーテルによる治療は、ショックを改善せず、また、肺機能、腎機能、低血圧発症率、人工呼吸器設定、透析や昇圧剤の使用も、両群で同じであった。体液バランスや、それに関する患者指導の割合も同じであった。ドブタミンの使用は稀であった。肺動脈カテーテル群は、カテーテル合併症 (主に不整脈など) が、中心静脈カテーテル群の 2 倍、発症した。

【結論】肺動脈カテーテル治療は、中心静脈カテーテル治療と比較して、生存率や臓器機能の改善において優れてはおらず、かえって合併症を増加

させた。この結果は、急性 lung injury の管理医療において、肺動脈カテーテル使用は必要不可欠ではないことを示す。

非侵襲的陽圧人工呼吸 (NIPPV) は、心原性肺水腫患者の死亡率を改善する

**Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 1155-63.**

【背景】急性心原性肺水腫のために呼吸困難に陥った患者において、持続気道陽圧 (CPAP) や二層式気道陽圧 (BiPAP) を設定できる非侵襲的陽圧人工呼吸 (NIPPV) を導入すると、挿管人工呼吸の必要性が減少する。そこで、NIPPV によって予後も改善されるか、メタアナリシスの手法を用いて検討した。

【方法】急性心原性肺水腫の患者を対象とし、(1) CPAP 施行群と標準的治療 (マスク酸素吸入、利尿剤、硝酸剤投与など) のみの群、(2) BiPAP 施行群と標準的治療のみの群、(3) BiPAP 施行群と CPAP 施行群、の 3 通りについて治療予後を比較検討した。1966~2005 年に施行された無作為抽出試験のうち、包括基準を満たした 23 のトライアルを元に、各々の治療群での院内死亡率や挿管人工呼吸の導入率、相対危険度を算出した。

【結果】標準的治療群と比較した院内死亡率は、CPAP 治療群で有意に低下し (相対危険度 0.59, 95%CI 0.38-0.90,  $p=0.015$ )、BiPAP 治療群でも低下傾向にあった (0.63, 0.37-1.10,  $p=0.11$ )。BiPAP 群と CPAP 群間においては、死亡率に有意差を認めなかった ( $p=0.38$ )。標準的治療群と比較して、CPAP、BiPAP 群ともに挿管人工呼吸の必要頻度を減少させた (CPAP: 0.44, 0.29-0.66,  $p=0.0003$ , BiPAP: 0.50, 0.27-0.90,  $p=0.02$ )。しかし、BiPAP 群と CPAP 群間では、こちらも有意差を認めなかった ( $p=0.86$ )。CPAP 群よりも BiPAP 群で、新規の心筋梗塞発症が若干多い傾向があった (1.49, 0.92-2.42,  $p=0.11$ )。

【結論】急性心原性肺水腫患者において、CPAP や BiPAP を施行することにより、挿管人工呼吸の必要性が減少し、死亡率をも低下させた。

## 心微小循環の侵襲的評価方法

Ng MK, Yeung AC, Fearon WF, Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. *Circulation* 2006; 113: 2054-61.

【背景】冠動脈の微小循環を、簡便に正確に評価するのは困難であり、従来法の coronary flow reserve (CFR) は、心外膜の冠動脈血流に影響されてしまう。そこで、著者らは先行研究で、この影響を受けない、真の微小循環抵抗の指標 (index of microcirculatory resistance: IMR=distal coronary pressure/inverse of hyperemic mean transient time) を新たに提案し、動物実験で精度を実証した (*Circ* 2003; 107: 3129-32)。本研究では、この指標をヒトで検証した。

【方法】圧温度センサー付き冠動脈ワイヤーを使って、温度拡散法により CFR と IMR を fractional flow reserve (FFR) とともに、15 冠動脈 (15 名患者) において ①安静時 (2 回)、②右室ペーシング (110bpm)、③ニトロプルシド静注、④ドブタミン静注の 4 条件下に測定した。

【結果】平均 CFR は、安静時およびニトロプルシド静注時には変化しなかったが、右室ペーシング ( $3.1 \pm 1.1$  から  $2.3 \pm 1.2$ ,  $P < 0.05$ ) およびドブタミン静注時 ( $3.0 \pm 1.0$  から  $1.7 \pm 0.6$ ,  $P < 0.0001$ ) に減少した。一方、IMR と FFR は、どの条件下でもほぼ同じであった。2 回の安静時測定値のばらつきは、CFR ( $18.6 \pm 9.6\%$ ) に比べ、IMR ( $6.9 \pm 6.5\%$ ) と FFR ( $1.6 \pm 1.6\%$ ) において小さかった ( $P < 0.01$ )。安静時平均値と、各々の負荷時の値は、IMR ( $r = 0.90 \pm 0.05$ ) と FFR ( $r = 0.86 \pm 0.12$ ) において、CFR ( $r = 0.70 \pm 0.05$ ;  $P < 0.05$ ) よりも有意に相関していた。

【結論】CFR に比べ、IMR は血行動態の影響を受けずに、再現性を持って心微小循環を反映した。FFR と IMR を同時に計測することによって、心内膜側と微小循環レベルの心循環を特異的に評価できる。

(国立循環器病センター研究所循環動態機能部  
神谷 厚範)

閉塞型睡眠時無呼吸症候群における突然死の昼一夜パターン

Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206-14.

閉塞型睡眠時無呼吸をもつひとは睡眠時間帯に心臓起因の突然死のピークがある。

【背景】心臓起因の突然死の危険性は一般の人では午前 6 時から正午までにピークがあり夜の 12 時から午前 6 時までが最も低い。閉塞型睡眠時無呼吸は高度に広がっておりまた特に睡眠中において心臓起因の突然死の危険性を高める神経液性因子や電気生理学的異常を伴っている。

【方法】1987 年 7 月から 2003 年 7 月までの間に終夜睡眠ポリグラフ (PSG) を施行し心臓が原因で突然死した 112 名のミネソタ住民の PSG 結果と死亡診断書を再調査した。分割した 1 日の 4 つの時間帯 (0 時~6 時, 6 時~12 時, 12 時~18 時, 18 時~24 時) における閉塞型睡眠時無呼吸をもつ人の心臓起因の突然死の割合を、閉塞型睡眠時無呼吸をもたない人、一般の人および機会期待値と比較した。各々の時間帯について無呼吸低呼吸指数 (AHI) の中央値および心臓起因の突然死の相対的危険度を算出した。同時に、通常の睡眠-目覚めサイクルと関連づけられる 8 時間ごとの時間帯 (22 時~6 時, 6 時~14 時, 14 時~22 時) の心臓起因の突然死についても解析した。

【結果】午前 0 時から午前 6 時までの心臓起因の突然死は、閉塞型睡眠時無呼吸の人で 46% と高率で、閉塞型睡眠時無呼吸をもたない人は 21% ( $p = 0.01$ )、一般の人は 16% ( $p < 0.001$ ) および機会期待値 25% ( $p < 0.001$ ) であった。午前 0 時から午前 6 時までに心臓が原因で突然死した人は他の三つの時間帯に突然死した人に比べて有意に高い AHI であり、また AHI は 0 時から 6 時までの心臓起因突然死の相対的危険度と直接的に関連していた。閉塞型無呼吸の人にとって、午前 0 時から 6 時までの心臓起因突然死の相対的危険度は 2.57 (95% 信頼区間, 1.87 から 3.52) であった。通常の睡眠-目覚めサイクルの解析も同様の結果であ

った。

【結論】閉塞型睡眠時無呼吸をもつひとは睡眠時間帯に心臓起因の突然死のピークがありこのことは閉塞性睡眠時無呼吸を持たない人や一般の人では心臓起因の突然死が最も少ない時間帯であることに對して際立って対照的である。

#### 閉塞型睡眠時無呼吸症候群における Creatinine Phosphokinase の上昇 未知の関連?

Lentini S, Manka R, Scholtyssek S, Stoffel-Wagner B, Luderitz B, et al. Creatinine phosphokinase elevation in obstructive sleep apnea syndrome: an unknown association? *Chest* 2006; 129: 88-94.

OSAS 患者では CK が上昇している。148U/L 以上の CK 上昇は OSAS 存在の陽性反応予測となる。

【研究目的】閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の血清 Creatinine Phosphokinase(CK)レベルに及ぼす影響を評価する。

【対象患者】睡眠障害呼吸の疑われる連続 201 名の患者(年齢 54.9±11.0 歳 ; 男性 115 名, 女性 46 名, BMI 31.3±6.9kg/m<sup>2</sup>)。

【測定と結果】標準的な終夜睡眠ポリグラフ(PSG)にて 182 名に OSAS(無呼吸低呼吸指数 AHI >5)が確認され 19名(コントロール)で OSAS は否定された。66 名の OSAS 患者と 1名のコントロール患者で原因不明の CK 上昇が認められた。重症 OSAS (AHI >30, n=89)の CK レベルは、軽症-中等症患者(AHI : 5~30, n=93)およびコントロール患者に較べて有意に高値であった(191.4±12.9 vs 134.3±7.5 vs 107.1±7.9, 各々 p<0.01)。ROC 曲線解析によって OSAS 診断のための予測 CK 値は >148U/L(r=0.660)で、陽性反応予測値 99%、感度 43%、特異性 95%であった。夜間平均酸素飽和度が CK 値の主たる予期因子であった(r=0.47; p<0.001)。持続陽圧呼吸(CPAP)によって軽症-中等症の OSAS 患者(n=38; 129.7±13.4 vs 96.7±7.6 U/L, p<0.001)においても重症 OSAS 患者(n=39; 187.7±18.9 vs 132.2±12.9 U/L, p<0.001)においても有意に低下した。

【結論】本研究の 3 分の 1 の患者で軽度-中等度の CK 値の上昇があり、CK 値の上昇は OSAS の存

在を予測した。高 CK 値は CPAP 治療によって低下した。原因不明の CK 上昇の相当部分は OSAS が原因となっていると推測する。

#### 睡眠時無呼吸症候群における心血管予後に対する経鼻的持続陽圧呼吸治療の長期間効果

Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 2076-84.

CPAP 治療は OSAS 患者の心臓血管死に対して防止効果がある。

【背景】閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)では主に心臓血管病からくる罹病率と死亡率が上昇するが、経鼻的持続陽圧呼吸(CPAP)治療の影響は明らかでない。

【方法】少なくとも 5 年以上前に CPAP を開始した 168 名の OSAS 患者の長期追跡研究を行った。平均追跡期間は 7.5 年間であった。これらの患者の心臓血管予後を CPAP 不耐患者(無治療群, 61 患者)と CPAP 継続患者(107 患者)で比較した。

【結果】無呼吸低呼吸指数(AHI)は CPAP 治療患者の方が無治療群に較べて有意に高かった(48.3(IQR, 33.6~66.4) vs 36.7(IQR, 27.4~55), p=0.02)が、年齢, BMI, 診断からの期間には差はなかった。心臓血管病による死亡は無治療群で有意により多く起こっていた(14.8% vs 1.9%, p=0.009)が、高血圧, 心臓病あるいは脳卒中の新たな事例については有意な差はなかった。総合心臓血管事象(死亡および新たな心臓血管病)は無治療群において CPAP 治療群にくらべて有意に頻発していた(31% vs 18%, p<0.05)。

【結論】このデータは、CPAP 治療が OSAS 患者の心臓血管病からくる死亡に対して防止効果があることを支持する。

#### 24 時間尿中カテコラミンを用いた閉塞型睡眠時無呼吸症候群における持続陽圧呼吸の評価

Sukegawa M, Noda A, Sugiura T, Nakata S, Yoshizaki S, Soga T, et al. Assessment of continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome using 24-hour

urinary catecholamines. Clin Cardio 2005; 28: 519-22.

OSAS 患者では 24 時間尿中ノルアドレナリンが上昇しその上昇は最低 SpO<sub>2</sub> と最も関連する。CPAP によって 24 時間尿中ノルアドレナリン上昇は改善する。

【背景】閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)日中の交感神経活性化と血圧上昇に関連し、両者は心臓血管病の進展を導く。

【仮説】24 時間尿中カテコラミンが OSAS の自律神経活性を反映するのか否かの研究を行った。

【方法】標準的な終夜睡眠ポリグラフを 17 名の OSAS 患者(年齢 53.7±13.5 歳)を行った。翌日に持続陽圧呼吸(CPAP)のタイトレーションを行った。同時に 24 時間尿中アドレナリンとノルアドレナリ

ンの測定を行った。

【結果】CPAP 治療中には通常睡眠時に比べてアドレナリンおよびノルアドレナリンともに有意に低値であった。CPAP 治療によって無呼吸低呼吸指数(AHI)、酸素飽和度低下指数(DI)、睡眠ステージ 1 の比率および覚醒指数は有意に低下し最低 SpO<sub>2</sub> は有意に上昇していた。睡眠ステージ 2, 3/4 および REM 睡眠の比率には有意さはなかった。多変量解析によって、最低 SpO<sub>2</sub> が 24 時間ノルアドレナリンレベルの上昇に最も重要な因子であることが明らかになった(F=4.75, p=0.048)。

【結論】一夜の CPAP 治療が自律神経異常を改善した。24 時間尿中ノルアドレナリンの評価が CPAP 治療の効果を評価するにあたって重要な情報を与えてくれる。

(姫路聖マリア病院救急部 公文 啓二)