

教育講演 1

生体侵襲と神経内分泌ホルモン異常を配慮した体液循環代謝管理

林 成之

日本大学医学部 救命医学講座

I. はじめに

これまで、重症救急患者の体液循環代謝の管理は、手術侵襲を一つの侵襲状態として、その後発生する代謝バランスの変化や心肺機能変化に伴う病態を管理する方法で行われてきた。これらの侵襲性病態は実験動物においてもほぼ同様な成果が得れているので間違いない概念とされてきた。

しかし、実際の重傷患者では、麻酔のかかった外科手術侵襲の生体反応と異なって、麻酔がかかっていない条件下で障害を起こすため、生体侵襲は遙かに強い。従って、それに対応する生体防御反応としての視床下部-下垂体-副腎系の神経内分泌ホルモンの放出は、外科手術侵襲の比ではなく、それに伴う体液循環代謝の変化の強さのみならず、その内容まで大きく異なる事が最近わかってきた⁸⁾。集中治療学の進歩と共に、生体侵襲学の解析も深くなり、これまでのように一定の麻酔条件下で、侵襲が制限された条件下で得られてきた外科侵襲の病態解析を基にして築き上げてきた管理治療法では、重傷患者の体液循環代謝管理も十分でない場合も発生することがわかって来た。本稿では、神経反応という生体侵襲学の基本的なところから重傷患者の体液・循環代謝管理について報告する。

II. 生体侵襲に対する生体防御反応

体に侵襲が加わると、人間のからだは、視床下部-下垂体-副腎系のホルモンを放出して、脳と心臓や呼吸器の循環と代謝を守ろうとする⁸⁾ (figure 1)。その反応は非常に恒常的で、その中心的な役割をはたすのはカテコラミンの放出と血糖値の上昇である⁸⁾。血糖値が上昇する仕組みは、カテコラミンの

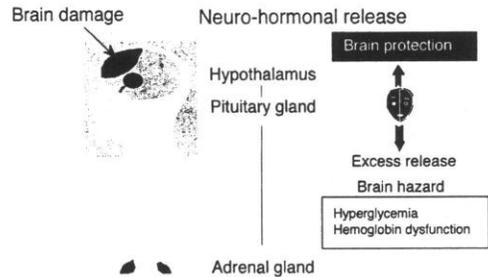


Figure 1 Biphasic effect of hypothalamus-pituitary-adrenal(HPA) axis neurohormonal reactions after severe brain damage. The suitable release of catecholamines minimize the injured brain. However, excess release of catecholamines and vasopressin produces insulin reisted hyperglycemia, increase brain tissue lactate, and difficult to release of oxygen from binding hemoglobin by reduced 2,3 diphosphoglycerate(DPG).

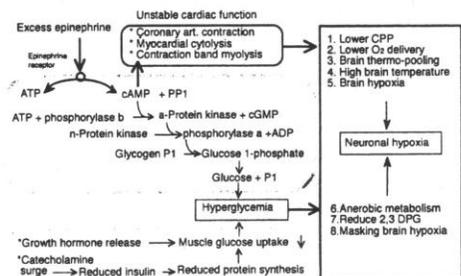


Figure 2 The cardio-pulmonary & metabolic changes following excess release of epinephrine after severe brain injury

うちノルエピネフリンの放出は、肝臓や重要臓器のアデノシン三リン酸 (ATP) を分解してサイクリック AMP を産生し心臓の収縮や末梢血管の収縮を促し、血圧上昇によって脳や心臓の循環のみならず全身の循環を高めようとする反応を起こす。ここで産生されたサイクリック AMP は ATP を消費しながらさらにグリコーゲンを分解してグルコースを

産生する。これによって体のエネルギー源が確保され、figure 2に示す代謝を経て、障害を受けた脳や重要臓器の機能障害は出来るだけ少ない状態で、ある程度防御される。つまり、血糖値の変化をみているとどれくらいの生体防御反応が起きたかを、間接的に知ることができ、その臨床応用は非常に広い。

Ⅲ. 視床下部-下垂体-副腎系神経内分泌ホルモン放出の臨床的意義

視床下部-下垂体-副腎系神経内分泌ホルモン放出に伴う生体防御機構は、循環と代謝を介して重要臓器を守ろうとする反応であるが^{2,5,9,10,11}、生体に加わる侵襲が非常に強い場合、つまり、重傷患者でもこれらの神経内分泌ホルモンの働きによって障害は守られるのであろうか？あるいは、この生体防御機構が働くのにどれくらいの時間を要するのでしょうか？

無論、即死状態の患者ではこれらの生体防御機構を起こす前に死亡するので血糖値の上昇は見られない。これまで数多くの、心停止患者、脳卒中患者、頭部外傷、多発外傷、急性腹症の患者でみると、視床下部-下垂体-副腎系神経内分泌ホルモン放出に伴う高血糖の上昇には約3分ほど要する事がわかってきた。

重要な点は、これらの視床下部-下垂体-副腎系神経内分泌ホルモン放出は、軽度から中等度の侵襲を受けた患者では、この反応で障害を押さえる方向に機能するが、重傷患者になると疾患の内容を訪わず、過剰反応を起こすことがほとんどで、その結果、基準値より数十倍も血中カテコラミンやバゾプレシンの上昇が発生し (figure 3)、心機能低下、脳の温度を洗い流すために必要な70-80 mmHg以上の脳環流圧が保てないために、体温が38℃以上の患者では脳の熱貯溜現象に伴う40-44℃の脳温上昇^{6,7}、血小板機能低下、230mg/dl以上のインスリン無効性高血糖⁸、ヘモグロビンの機能障害による酸素吸入無効などの災害を引き起こし⁸、責任疾患まで加速

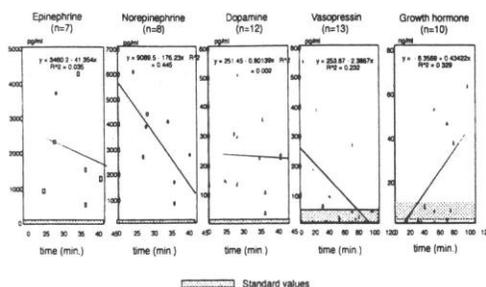


Figure 3 The changes of serum catecholamines, vasopressin and growth hormone in coma patients at admitted time after severe brain damages

的に悪化する。つまり、侵襲の強さのみあって正確に神経内分泌ホルモン放出の調節機構まで、人間の体に備わっていないので、強い侵襲が体に起きるとどうしても過剰反応を起こしてしまい、それが、かえって災いとなって患者の病態が悪化するのである (figure 4)。このような現象は、麻酔のかかった実験動物では見られず予想さえされなかった損傷機構である。つまり、患者の病態は実験動物は同じようにならない最も理解しやすい理由になっているともいえる。無論、これらの生体侵襲の過剰反応を押さえないことには、重傷患者の治療成績を上げることは出来ない。

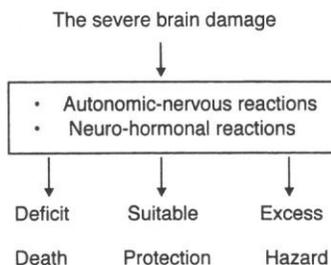


Figure 4 The three stress reactions after severe brain damage throughout hypothalamus-pituitary-adrenal axis

Ⅳ. SIRSは侵襲の程度をとらえる正しい指標となりうるか？

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)は、生体に加わった侵襲に対して体がどのように反応しているかを知る一つの指

標として、臨床応用に使われてきた。しかし、その反応性は必ずしも重傷度や予後と関係しない場合があり、今一つすっきりしていない。その内容をみると、体温異常 (>38℃あるいは<36℃)、頻脈 (>90/分)、呼吸回数の促進 (>20/分) あるいは動脈血のCO₂分圧低下 (<32mmHg)、白血球異常 (>12,000 mm³、<4,000mm³、あるいは>10%以上の未熟細胞) の症状の2つ以上を満たす場合を診断基準にされている。この反応を、生体に侵襲が加わった際の視床下部—下垂体—副腎系の神経内分泌ホルモンの変化という生体反応を引き起こすもっと根元の方から検討してみる。生体侵襲に伴ってカテコラーミンの大量放出が発生するので、それに伴っての心肺機能変化は、体温異常 (>38℃あるいは<36℃)、頻脈 (>90/分)、呼吸回数の促進 (>20/分) で評価されている。しかし、その際、エピネフリンの過剰放出に伴って発生するインスリン無効の高血糖という非常に重要な代謝因子は含まれていない。下垂体成長ホルモンの放出に伴う免疫細胞の活性やリンパ球の増加という評価^{3) 8)} は見られない。しかし、白血球の増加という因子が含まれているので全く配慮されていないのではなく、少しは間接的に評価できる。一方、視床下部から直接放出されるバゾプレシンの増加や高血糖と連動する生体反応^{1) 8)} については含まれていない。したがって、SIRSの変化は生体侵襲反応のかなりの部分を含んでいるが、高血糖に伴う代謝異常やヘモクロビンから酸素を切り離す2,3dephosphoglycerate (DPG)^{1) 7) 8)} の減少、バゾプレシンの放出に伴う脳や肺の血管反応性変化とそれに伴う危険病態⁸⁾ に対する評価についても配慮されていないので、重傷度や予後を予測する指標としては十分とは成り得ないという厳しい評価になる。

V. 生体侵襲反応に伴う代謝異常と macro-nutrient neural control の変化

それでは、生命予後に直接関係すると思われる代謝異常はどのように発生するのであ

うか？生体侵襲に伴うカテコラーミンの放出には、エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミンの三種類のカテコラーミンの放出が起きる。これらの放出は、一様ではなく時間差がみられ、ノルエピネフリンの放出が約1時間、エピネフリンの放出が約3時間、3時間以後はドーパミン優位の循環動態となる (figure 3)⁸⁾。これらの放出時間差は生体を守るためにそれぞれ意味があると考えられる。この内、代謝異常に関連してくるカテコラーミンはどれかを、マイクロダイアリースのモニター法を用いて脳内の代謝変化や脳血管透過性変化まで関連してくるものは、エピネフリンであることを最近明らかにする事ができた。エピネフリンは肝臓や重要臓器のATP分解を促進してサイクリックAMPを増やす。これによって血管や心臓の収縮によって血圧を高めるが、サイクリックAMPはさらにATPとグリコーゲンを消費しながらグルコースを産生し、体全体のエネルギー源を確保する (figure 2)。しかし、先にも述べたが、重傷患者ではカテコラーミンの過剰放出が発生するため、血糖値の値は200-600 mg/dlにまで上昇する事が多く、脳内では、この災いによって脳内血糖の増加、vasopressinnの増加、乳酸の増加 (figure 5)、グルタメートの神経毒増加 (figure 6) まで起きることがあり、その変化は血中のエピネフリンの増加とも比例している (figure 7)。問題は、ここからさらに先にさらにやっかいな事が起きる。血糖値が上昇すると、我は脳

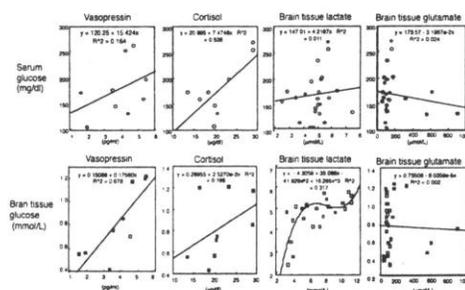


Figure 5 The effects of hyperglycemia and increasing of brain tissue glucose for changes of brain tissue lactate and nereumal hormones

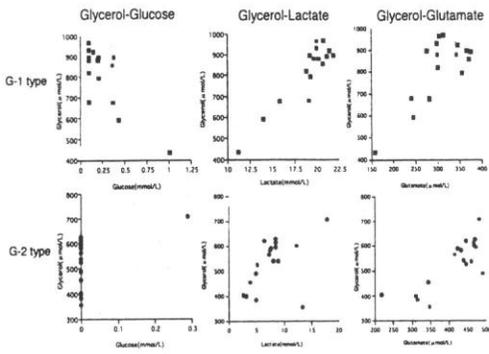


Figure 6 The neuronal toxicity of brain tissue glutamate increase with correlated to increasing of brain tissue lactate.

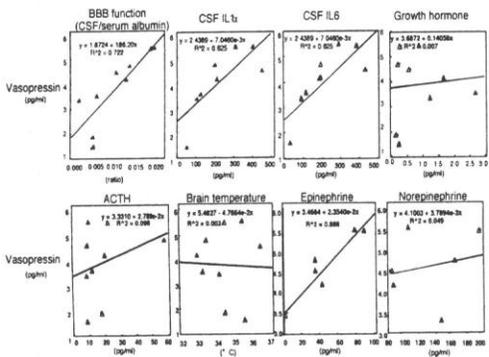


Figure 7 The effect of excess release of vasopressin for BBB dysfunction, activate of cytokines, stress hormones, and brain tissue temperature

の満腹中枢が刺激されて、もうこれ以上食事はいらぬよと言う気持ちになる。その際、放出されるのが、バゾプレシンとインスリンである。生理的な場合は、これによって血糖値の上昇はくい止められ、体の健康は守られるのであるが、重傷患者では、グルカゴンの増加によるさらなる血糖値の上昇、ACTHの放出に伴うインスリン感受性の低下、骨格筋蛋白代謝の低下に伴う血糖値の処理能力の低下などが発生するため、重傷患者ほど高血糖の管理が難しくなる⁸⁾。コントロールが難しくなった血糖値の上昇はバゾプレシン放出の誘導をさらに高め、肺や脳の血管透過性亢進が起きるため、脳浮腫や肺水腫の増悪を招く (figure 7)。その危険値について数多くの

重傷患者について検索してきたが約230 mg/dl以上の高血糖は、生体侵襲反応として非常に危険性の高い状態を示唆しているといえる。

Ⅵ. 重症患者の体液循環代謝管理として避けたい管理法

これまでの生体侵襲の少ない一定麻酔下の実験動物モデルや麻酔条件下で行われる外科的侵襲患者では、このような視床下部-下垂体-副腎系の神経内分泌ホルモン異常に伴う、インスリン無効の高血糖はあまり記録されていない。生体侵襲と言えば外科侵襲が一つのモデルとされているが、実際は外科的手術は麻酔条件下で行われるため、救急現場で経験する実際の患者と比べものにならないくらい軽い侵襲となっており、血中のカテコラミンを測定しても、実際の救急患者では10-50倍も高い値となっている。

このため、外科侵襲にともなうカロリー計算から割り出された、補液管理を重傷救急患者に行うと、病態がかえって悪化する事が多く、むしろ、初期補液としてグルコースが入っていない生理食塩水の補液が有効であったとの報告に注目が集まっているような状態である。

生体侵襲に伴うカテコラミンの放出は、一過性の心筋虚血をもたらすため、脳浮腫を配慮した脱水療法は例え脳の疾患といえども非常に危険な管理法となるが、カテコラミンの過剰放出にともなう血小板機能の亢進とアンチトロンビンIII(AT-III)の減少は、全重要臓器の微少循環障害を誘導するので、重傷脳損傷患者に対する脳浮腫対策を優先する脱水療法は、かえって心臓や肺のみならず消化器系や脳の微少循環障害までも悪化させる事になるので、避けたい管理法の一つとなる。正常な循環容量を保ちながら、カテコラミンの過剰に伴って発生してくる血糖値の問題、酸素吸入が無効となるヘモクロビンの機能障害、微少循環障害を悪化させるAT-IIIの減少と血小板機能を高める問題など極めの

細かい全身管理が重要となる。

Ⅶ. 重症患者の生体侵襲反応からみた体液循環代謝管理のまとめ

これまで、重傷患者の体液循環代謝管理は、外科侵襲後の代謝変化やカロリー変化を元に組み立てられて来た。しかし、侵襲学と集中治療学の進歩によって、神経内分泌ホルモンの放出に伴う病態変化が明らかにされ、同時に、栄養学的な解析も、従来のような蛋白、グルコース、脂肪代謝という簡単な考えから、これらを macronutrient としてとらえ、さらに微量元素などの栄養素を micronutrient としてとらえ、これらの変化が早期の metabolic ebb phase からその後の metabolic flow phase にかけてどのような調節機構を受けながら病態が形成されるかという視点で管理がおこなわれるようになって来た (figure 8)。重傷脳損傷患者を一つの例として具体的

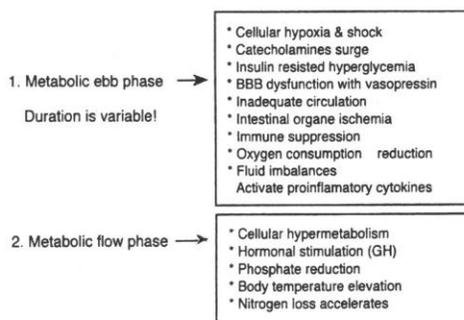


Figure 8 The changes of nuural-metabolic changes after severe brain injury

な管理内容を table 1 に示す。その際、これまで述べてきた生体侵襲に伴う視床下部-下垂体-副腎系の神経内分泌異常に伴う生体変化を配慮した体液循環代謝の管理を行うことがポイントなる。そのためには、臓器別の概念にとらわれることなく、それらの総合的な管理が求められる。最近、性差にともなうホルモンと細胞膜の再生など、さらに奥の深い医療が行われるようになってきた。

第18回体液・代謝管理研究会では、これ

らのことをまとめて報告した。

【参考文献】

1. Corte FD, Mancini A, Valle D, Gallizzi F, Carducci P, Mignani V, De Marinis L. Provocative hypothalamopituitary axis tests in severe head injury: correlations with severity and prognosis. Crit Care Med Aug; 26 (8) : 1419-1426, 1998
2. Chronwall BM, Di Maggio DA, Massari VJ, Pickel VN, Ruggiero DA, and O'Donohue TL. The anatomy of neuropeptide Y-containing neurons in rat brain. Neuroscience 15:1159, 1985
3. Davila DR, Breif S, Simon J et al. Role of growth hormone in regulating T-dependant immune events in aged, nude, and transgenic rodents. J Neurosci Res, 18 : 108-116, 1987
4. Dudariev VP, Lanovenko II. Changes in the oxygen-binding properties of the blood in white rats under the influence of hypoxia and its pharmacological correction. Fiziol Zh 1999;45 (1-2) :97-103
5. Harfstrand A, Eneroth P, Abnati L, and Fuxe K. Further studies on the effects of central administration of neuropeptide Y on neuroendocrine function in the male rat: relationship to hypothalamic catecholamines. Regul Pept. 17:167, 1987
6. Hayashi N, Hirayama T, Utagawa A. The cerebral thermo-pooling and hypothermia treatment of critical head injury patients. In: Nagai H (Ed). Intracranial Pressure IX, Springer-Verlag Tokyo, 1994, pp 589-599.
7. Hayashi N, Kinoshita K, Shibuya T. The prevention of cerebral thermo-pooling, damage of A10 nervous system, and free radical reactions by control of brain tissue temperature in severely brain injured

patients. In: Teelken (ed) *Neurochemistry*, Plenum Press, New York Press 1997, pp 97-103

8. Hayashi N. Enhanced neuronal damage in severely brain injured patients by hypothalamus, pituitary, and adrenal axis neuro-hormonal changes. In *Brain Hypothermia*, N. Hayashi ed. (2000), pp 3-26, Springer-Verlag, Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hong Kong, London, Milan, Paris, New Delhi, Singapore.

9. Leibowitz SF, Sladek C, Spencer L, and Temple D. Neuropeptide Y, epinephrine and norepinephrine in the paraventricular nucleus: stimulation of feeding and the

release of corticosterone, vasopressin and glucose. *Brain Res. Bull.*, 21:905, 1988

10. Leibowitz SF. Macronutrients and brain peptides: what they do and how they respond. (1999) In *Neural and Metabolic Control of Macronutrient Intake*. Berthoud HR, and Seeley RJ Eds. pp389-406, CRP press Boca Raton, London, New York, Washington DC

11. Stanley BG. Neuropeptide Y in multiple hypothalamic sites controls eating behavior, endocrine, and autonomic system for body energy balance. (1993) In *Biology of Neuropeptide Y and Related Peptide*, Colmers WF and Wahlestedt C Eds. PP 457