

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, 安田智嗣, 山口桂司, 谷口淳一郎, 二木貴弘, 柳元孝介, 古別府裕明, 中村健太郎

キーワード：鎮静薬，侵襲制御，心筋障害， α 2アゴニスト， α 7ニコチン性アセチルコリン受容体

連絡先：垣花泰之

〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1

Tel : 099-275-5646

Fax : 099-275-5654

E-mail : kakihana@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp

要旨

人工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るため、呼吸管理中のストレス軽減、呼吸器への受容性の改善、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・鎮静が行われてきた。しかし、近年、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、 α 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た。一方、過剰な生体侵襲（感染や組織の損傷）に対して、生体は非特異的な自然免疫炎症反応を立ち上げ、それに伴い、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、炎症反応をさらに活性化することが知られている。一方、副交感神経活性は、アセチルコリン受容体を介して、敗血症や非感染性全身性炎症反応症候群における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影響していることも指摘されている。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り、ここに鎮静と鎮痛の役割がある。これらのことと踏まえたうえで、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概説する。

はじめに

人工呼吸管理が必要な患者では、気管内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く、このような、過大な精神的・身体的ストレスを回避するために鎮静が行われてきた。しかし、近年、敗血症患者を対象とした鎮静薬の大規模臨床研究において、交感神経を抑制する α 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た¹⁾。この結果は、鎮静薬が単にストレスの回避だけではなく、予後改善にも大きな影響を与えることを示したものである。本稿では、現在、救急・集中治療領域で一般的に使用されているミダゾラム、プロポフォール、デクスマメトミジンの特長を簡単に説明した後、侵襲における心筋障害の発症機序およびα2アゴニスト鎮静薬の自律神経系を介した臓器障害改善メカニズムも含めて概説する。

1. 鎮静はどのような目的で行われるのか（鎮静の意義と新たな方向性）。

人工呼吸を必要とする重症患者は、多くの場合、過大な精神的・身体的ストレスに暴露されている。そのため、(1) 人工呼吸中の精神的・身体的ストレスを軽減、(2) 呼吸管理への受容性改善、(3) 酸素消費・基礎代謝の抑制、(4) 呼吸中枢抑制による換気効率の改善、などを目的として鎮静が行われてきた。かつては、人工呼吸器を装着している患者に対し、治療のために苦しい思いをさせるよりも深く鎮静し、病態が改善してから目を覚まさせてやる方が患者にとってもよい管理であるという考え方方が主流であった。これは、鎮静を深くしたほうが、人工呼吸器との同調も得られやすく、看護の手間も減るという医療者側の事情もあったと思われる。このような理由から深い鎮静が好まれ、さらには筋弛緩薬までも使用された診療が、1990年代には日本だけでなく米国でも広く行われていた。1998年の「CHEST」誌に、「…But what I see these days are paralyzed, sedated patients, lying without motion, appearing to be dead, except for the monitors that tell me otherwise…」という一説が Thomas Petty によって記載されている²⁾。モニターをしていなければ、生きているのか死んでいるのかわからないような患者管理に対して嘆いた文章である。このような深い鎮静で管理された重症患者は、長期のベッド上安静のために筋力が低下し、深呼吸や咳嗽が十分にできなくなり、明確な指標のない鎮静薬使用のためにせん妄の発症が助長されることとなった。筋力低下やせん妄を起こした患者は、人工呼吸期

間がさらに延長するため、さらなる鎮静と安静が必要になり、筋力低下やせん妄を起こすという悪循環を生み出す結果となった。さらに、つらい思いをさせないはずの深い鎮静は、ICU治療後の心的外傷後ストレス障害（post-traumatic stress disorder: PTSD）の頻度を減らさないばかりか、かえってその発症頻度を増やすとまで報告されている³⁾。以上のような歴史的経験から、人工呼吸中の鎮静薬は「鎮静の質が良いこと」、「循環動態を安定させること」、「鎮静レベルの調節が容易で、投与中止により短時間で覚醒させることができる」と理想的な条件であると考えられるようになった。鎮静の質が良い状態とは、過鎮静にならず、うとうとして周囲の状況には無関心であるが、言葉による呼びかけには応じることができる状態を指し、投与中でも患者の意識レベルを確認でき、呼びかけに応じて患者が理学療法に協力的であると同時に不安や苦痛のない状態を作り出せることである。日本呼吸療法医学会から報告された人工呼吸中の鎮静ガイドライン⁴⁾においても、鎮静の目的は、患者の不安感を和らげ、快適さを確保することであり、「眠らせること」ではないと明記されている。鎮静薬を用いないで解決できる問題がないか検討することや、人工呼吸器の換気条件設定がその患者にとって適切なものか観察し、必要であれば修正し、その上で、必要であれば鎮静の目的に応じた鎮静薬を選択して投与すべきである（図1）。

2. 鎕静薬の種類と特徴

人工呼吸中の鎮静薬としてはミダゾラム、プロポフォール、デクスマメトミジンが主に使われ、これらの鎮痛薬が間欠的あるいは持続的に併用されている。

1) ミダゾラム

ベンゾジアゼピン系薬剤であるジアゼパムは人工呼吸中の鎮静薬として広く用いられてきた。しかし、脂溶性であり他剤と混合すると白濁することや、作用時間が長く調節性に乏しいことなどから、人工呼吸中の鎮静薬としては次世代のベン

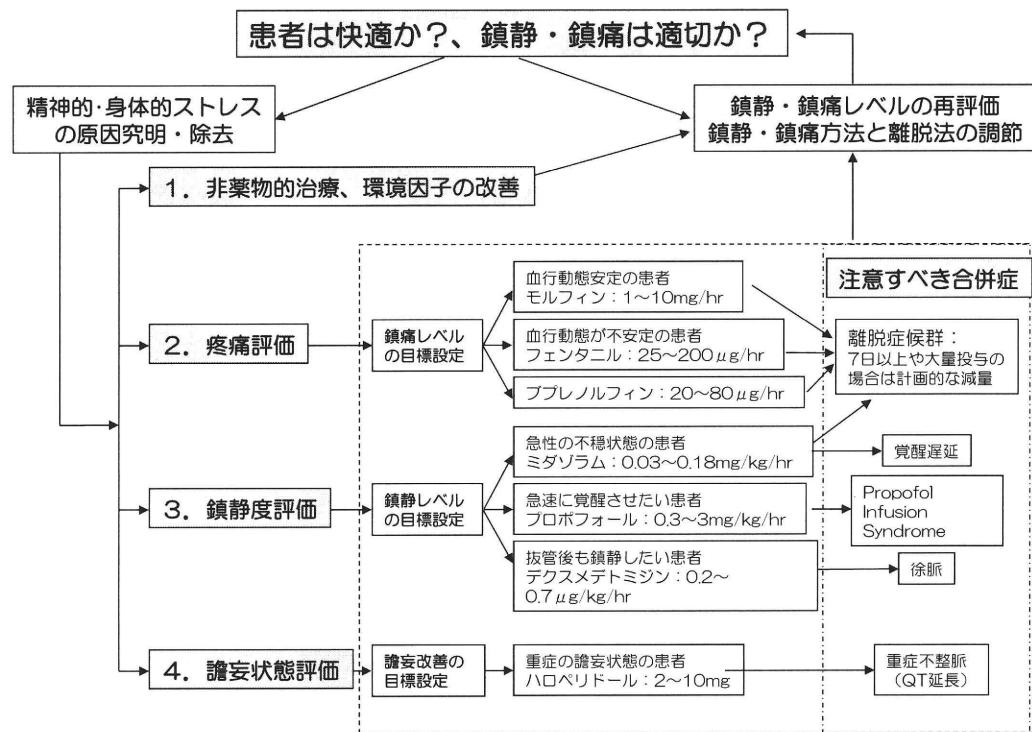


図1 人工呼吸中の鎮静・鎮痛アルゴリズム

ゾジアゼピン系薬剤であるミダゾラムが主流となっている。ミダゾラムは水溶性であり、中枢神経の γ アミノ酪酸(gamma-aminobutyric acid: GABA)受容体に結合して、クロールチャネルを開き興奮性ニューロンを抑制する。半減期も2時間と比較的短く調節性に優れている。長時間の鎮静を行う場合には持続静注する。0.03mg/kg/hrから開始し、鎮静効果をみて適宜増減するが、48～72時間以上の持続投与を行うと、蓄積した代謝産物(1-hydroxymethylmidazolam)の作用や、脂肪組織から薬剤が血中に再動員され覚醒が遷延する場合があるので⁵⁾、使用はできるだけ短時間とすべきである。また、重症患者では半減期が延長するという報告もあるため、その投与量にも細心の注意が必要である⁶⁾。

2) プロポフォール

プロポフォールは作用時間が短くて調節性にとむ静脈麻酔薬であり、蓄積作用を持たないため長期に使用しても覚醒はスムーズである。作用点はベンゾジアゼピン系薬と同様にGABA受容体であるが、結合部位は異なると考えられている。人

工呼吸中の鎮静としては0.3～3mg/kg/hrで維持する。プロポフォール製剤の溶媒は脂肪製剤であるため、微生物が増殖しやすく、汚染された薬剤を使用して敗血症を併発した報告がある⁷⁾。人工呼吸中の鎮静目的で使用する場合は投与期間が長期および汚染のリスクは高くなるため、シリソジや輸液セットなどに対して細心の清潔操作が要求されると同時に12時間毎の交換が推奨されている。プロポフォールの問題点として、投与時の血管痛や長期使用時にみられる高トリグリセリド血症がある。使用期間が2日を越える場合は血中脂質レベル(トリグリセリド)の上昇を来す症例があり、定期的なトリグリセリドの測定を行うことが望ましい。また筋融解や代謝性アシドーシス、心不全、不整脈などの全身症状(propofol infusion syndrome)も知られている。なお小児への投与は安全性が確立しておらず禁忌である。なお製剤としては1%と2%のものが市販されており、2%製剤では脂肪負荷の減量が可能だが、濃度を誤ると過量投与につながるため、両者を同一部署で用いる場合には両者を明確に識別するための工夫が必要である。

3) デクスマデトミジン

デクスマデトミジンは、 α_2 受容体の選択性的な作動薬であり、呼吸抑制作用が認められないばかりか、鎮痛作用も併せ持っている⁸⁾。鎮静作用は脳内の青斑核に存在する中枢性シナプス α_2A 受容体、鎮痛作用は脊髄に分布する α_2A 受容体を介して発現する。デクスマデトミジンは孤束核に分布する中枢性 α_2A 受容体を介して血圧および心拍数の低下作用を示すが、高濃度（急速静注時）では、末梢性シナプス前 α_2B 受容体を介して血圧の上昇作用を示すことも知られている。例えば臨床においてデクスマデトミジンを急速静注すると、初めに一過性の血圧上昇がみられ、続いて血圧の低下と心拍数の低下がみられる。最初の血圧上昇は血管平滑筋の α_2B 受容体を直接刺激することによる血管収縮作用であり、続く血圧低下と心拍数の低下は延髄網様体の腹外側部の α_2A 受容体を介する神経性循環調節中枢の間接的な作用と、交感神経終末の α_2A 受容体を介するノルエピネフリン放出抑制作用のためである。さらに交感神経が過緊張状態の患者に使用すると、中枢性の交感神経抑制作用を介した血管拡張作用が認められ、プロポフォールなどの鎮静薬により交感神経の緊張状態を前もって抑制しておくと、用量依存性に血管収縮に伴う血圧の上昇が認められる⁹⁾。

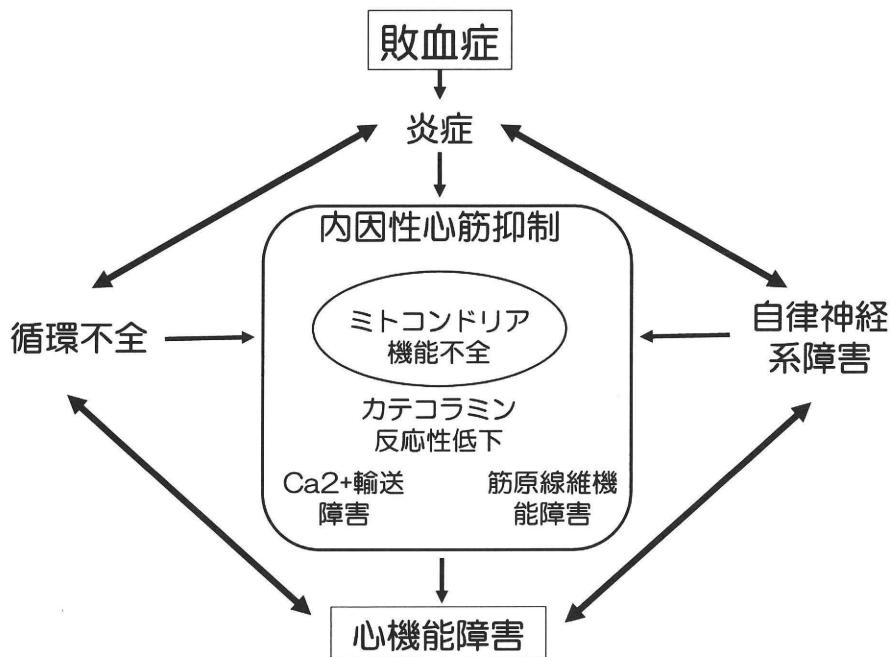
3. 鎮静薬の循環動態に及ぼす影響

McMurray¹⁰⁾らは、心臓手術症例の術中・術後にミダゾラムとプロポフォールを使用し、循環（平均血圧と心拍数）を比較したところ、両群間の循環動態に有意差はみられなかつたと報告している。しかし、Snellen¹¹⁾らは、プロポフォール0.5mg/kgのbolus投与により平均血圧が15%減少したことを報告している。プロポフォールの血圧低下の機序として、平滑筋弛緩作用による末梢血管の拡張、前負荷の減少や交感神経系の抑制のほか、心筋収縮能の低下などが関与しており、循環不全症例ではbolus投与はできるだけ避けるべきである。一方、デクスマデトミジン、プロポフォール、ミダゾラムを比較した大規模臨床試験では、ミダゾラムと比較して、デクスマデトミジ

ンは人工呼吸からの離脱時間やICU滞在時間は有意に短かったが、血圧低下や徐脈などの有害事象が多かつたと報告している¹²⁾。さらに、デクスマデトミジンが、冠動脈血流量を有意に低下させることも報告されており¹³⁾、冠動脈疾患症例に対するデクスマデトミジン使用の是非が問題となつた。ところが、250病院の心臓手術後患者10,332症例を対象とした大規模臨床比較試験によると、心臓手術後の鎮静薬に関して、従来のミダゾラム(M) + プロポフォール(P)を使用した(M+P)群とデクスマデトミジン(D)を新たに追加した(M+P+D)群とを比較すると、デクスマデトミジンを追加した群の方が人工呼吸器装着日数、ICU滞在日数、病院滞在日数が有意に短く、死亡率や医療費も有意に減少することが報告されている¹⁴⁾。また、Snapirら¹⁵⁾は、12名の健常者の臨床研究より、デクスマデトミジンは冠動脈血流量を有意に低下させるが、同時に心筋酸素消費量も減少させるため、心筋虚血を引き起こすことはないと結論している。確かに、冠動脈バイパス術を施行した724症例の臨床研究¹⁶⁾や、1134の心臓手術症例に対する臨床研究¹⁷⁾においても、周術期デクスマデトミジン投与は一年後の予後を有意に改善することが示されている。冠血流量を低下させるデクスマデトミジンが冠動脈バイパス症例の予後を有意に改善するメカニズムは、単なる心筋酸素消費量の低下だけでは説明できない。Ibacacheら¹⁸⁾は、ラット心臓を用いた実験より、デクスマデトミジンが虚血／再灌流後の心筋梗塞巣のサイズを有意に低下させることを示し、そのメカニズムにAkt、Erk1/2、eNOSを介した心筋保護効果が関与していることを報告している。

SIRSと心筋障害

生命を脅かす2つの侵襲とは、「感染症」と「組織の損傷（非感染症）」である。我々の免疫担当細胞はパターン認識受容体（Pattern-recognition receptors: PRRs）というアンテナを膜表面に発現しており、そのアンテナによって外来微生物に特徴的な分子パターン（pathogen-associated

図2 敗血症による心機能障害メカニズム（文献²³⁾を改変）

molecular patterns:PAMPs)を認識し、あるいは、組織の損傷により、壊死細胞から細胞外に漏れ出てくる内因性物質である alarmins (HMGB1 (high mobility group box 1), 尿酸, 熱ショック蛋白質, ヒストン)と反応し、核内因子κB (nuclear factor-kappa B : NF-κB) の活性化を介してサイトカインなどの多種類の炎症性メディエータの産生を誘導し、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) と呼ばれる病態を引き起こす¹⁹⁾。感染によるSIRSが敗血症であり²⁰⁾、重症化すると敗血症性ショックを呈する。敗血症性ショックの病態は、末梢は温暖であるため warm shock、あるいは、心拍出量が増加し hyperdynamic な高心拍出量性ショック (hyperdynamic state)とも呼ばれる病態を呈する。しかし、心臓エコーを用いた臨床研究から、敗血症性ショック症例の約 50% に可逆的心機能低下が認められ²¹⁾、さらに、そのなかに心筋の拡張障害が多数認められ、拡張障害の存在は重症敗血症 / 敗血症性ショックの独立した予後予測因子であることが報告されている²²⁾。敗血症性心筋障害が最初に報告されたのは 1970 年代であり、心エコーや放射性同位元素を用いた研究から敗血症患者の心機能が発症早期より障害されているこ

とが指摘されていた。敗血症患者から採取した血清を健常動物に投与すると、その心筋収縮力が低下することが報告され、心筋抑制物質の同定に関する研究が精力的に行われた。当初この心筋抑制物質は菌体成分であるエンドトキシンと考えられていたが、その後の研究で、敗血症早期より放出される TNF-α や IL-1β などの炎症性サイトカインが、心機能を抑制することが見出された。また、抗 TNF-α 抗体により心筋抑制作用が軽減することも示された。しかし、TNF-α, IL-1β の血中濃度は比較的早い段階で収束するため、敗血症で遷延する心機能障害はこれらの炎症性サイトカインの効果だけでは説明がつかず、現在はそれ以外のいくつかの作用メカニズム（図2）も提唱されている²³⁾。その一つが、β受容体のダウレギュレーションである。ラットを用いた実験では、エンドトキシンにより心筋の β受容体の数が減少することが示され、また、β受容体情報伝達系における抑制性 G 蛋白の増加や間接的な protein kinase A 活性の抑制によるカテコラミン反応性の阻害も報告されている。敗血症初期では、iNOS により過剰に分泌される NO がペルオキシナイトライドを形成し、L型 Ca^{2+} チャネル機能を抑制することや、炎症性サイトカイン、酸

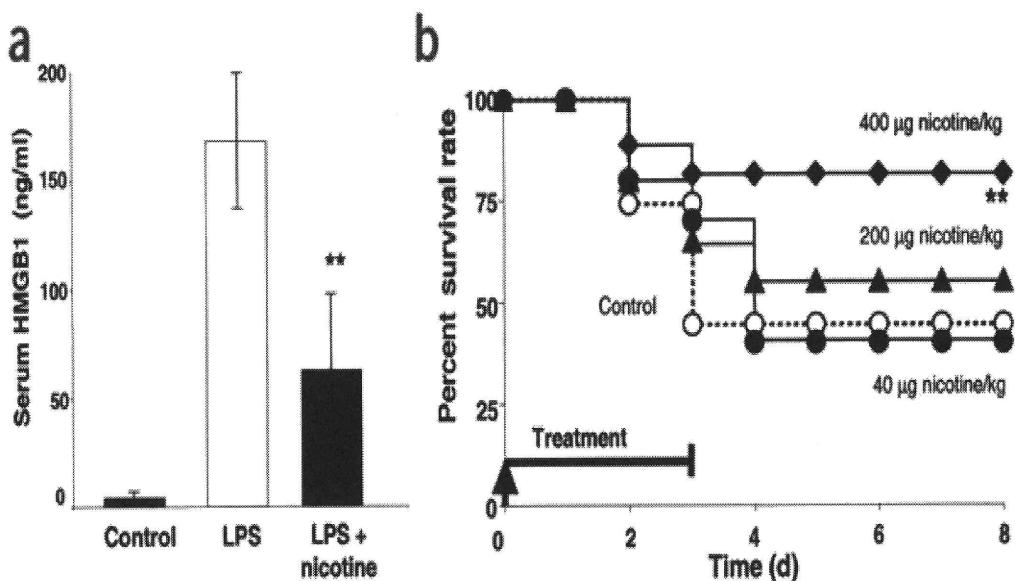


図3 エンドトキシンモデルにアセチルコリン作動薬(ニコチン)を投与した際の、血中HMGB1の濃度(a)と予後改善効果(b)(文献²⁷⁾を改変)
アセチルコリン作動薬(ニコチン)は、HMGB1の放出を抑制し、濃度依存性に予後を改善する

化ストレスなど種々の経路で細胞内ミトコンドリアの障害を引き起こすこと、心筋細胞のアポトーシスが敗血症性心機能障害に関与していることも指摘されている。さらに、筋小胞体に貯蔵してある Ca^{2+} が枯渇し心筋収縮力の低下がみられ、逆に拡張期には筋小胞体からの Ca^{2+} の放出が促され細胞内の Ca^{2+} 濃度の上昇に伴う拡張障害や不整脈などを発症することが報告され²⁴⁾、Na-Caポンプや筋小胞体の細胞内 Ca^{2+} 緩衝作用の障害が Ca^{2+} の過負荷とそれに伴う心筋障害を助長することなども報告されている²⁵⁾。近年、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ていることが示され、さらに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注目を集めている。

自律神経系と鎮静薬

生体の非常事態(感染や組織の損傷)に対する自然免疫炎症反応により、サイトカインなどの多種類の炎症性メディエータの産生が誘導されるが、このような過剰な全身性炎症反応に対して、生体は IL-10 などの抗炎症性サイトカインや糖質コルチコイド、PGE2 などの液性系を介した抗炎

症メディエータで過剰な炎症反応を調節している。近年、Tracey²⁶⁾は、神経系、とくに自律神経系が炎症性メディエータ産生を抑制し、炎症を調節する「炎症反射(inflammatory reflex)」という新たな概念を提唱した。その中で、敗血症や非感染性SIRSの病態にコリン作動性抗炎症反応経路が深く関与していることが報告されている。Wangら²⁷⁾は、培養ヒトマクロファージから放出される HMGB1 が、ニコチンにより用量依存性に抑制され、この反応は $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体を介していること、さらにマウスの敗血症モデルを作成し、敗血症発症 24 時間後にニコチンを投与したところ、敗血症に関連する症状の改善とともに生存率が有意に向上することを報告した(図3)。van Westerlooら²⁸⁾は、電気的迷走神経刺激により TNF- α をはじめとした炎症性サイトカインの産生抑制、PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) の活性低下、TAT (thrombin anti-thrombin complex) 形成抑制、アンチトロンビンの増加を認めたが、抗炎症性サイトカインである IL-10 には変化を与えたと報告している。このメカニズムに関して、詳細な検討から次のようなことが分かってきた。迷走神経刺激により神経終末から放出される

腹膜穿孔モデル

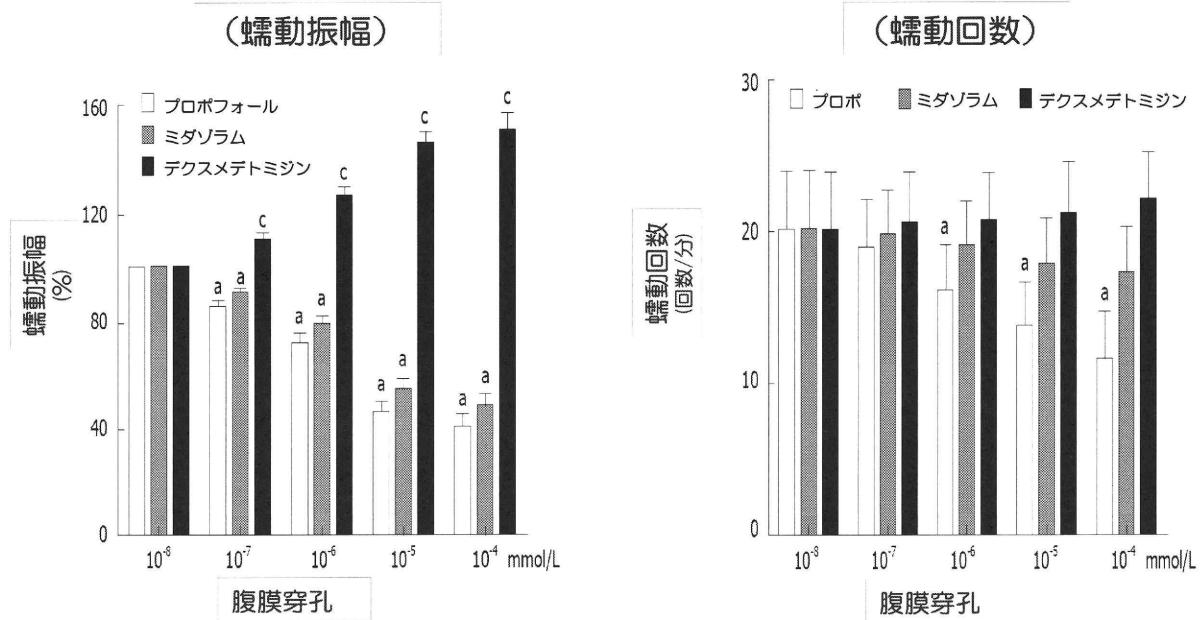


図4 腹膜穿孔モデルにおける鎮静薬の腸管運動への影響（文献³⁴⁾を改変）

アセチルコリンは、腹腔神経節の α_7 アセチルコリン受容体に作用し、脾神経終末からノルアドレナリンの放出を増加させる。放出されたノルアドレナリンはTリンパ球の β_2 アドレナリン受容体を刺激し、アセチルコリン放出を増加させ、マクロファージ上に発現する α_7 ニコチン性アセチルコリン受容体に結合することで炎症性サイトカインの放出を抑制する²⁹⁾。感染を原因としないSIRS病態の一つである熱傷モデルにおいて、電気的迷走神経刺激が腸管透過性亢進を有意に抑制する³⁰⁾ことや、出血性ショックに伴う肺損傷や血管透過性亢進の病態を有意に改善する³¹⁾ことも報告されている。これらの結果は、敗血症や非感染性SIRS病態において惹起される二次性臓器不全に対しても、迷走神経刺激が病態改善に効果があることを示しており、コリン作動性抗炎症経路を治療標的とした新たな治療戦略が期待されている。Xiangら³²⁾は、エンドトキシン血症モデルに対して α_2 アゴニストであるデクスメテトミジンを投与したところ、迷走神経の活性上昇と炎症性サイトカイン放出の抑制を認め、予後が有意に改善したと報告している。さらに、 α_7 ニコチ

ン性アセチルコリン受容体拮抗薬や迷走神経切離により、デクスメテトミジンの抗炎症作用が見られなくなることから、デクスメテトミジンの抗炎症作用は、迷走神経および α_7 ニコチン性アセチルコリン受容体を介するものであると結論している。デクスメテトミジンとプロポフォールを比較した臨床研究において、術後患者の腹腔内圧が有意に低下するとの報告がある³³⁾。腹膜穿孔のラットモデルでは、ミダゾラムやプロポフォールは腸管蠕動運動を抑制するが、デクスメテトミジンでは腸管蠕動運動を亢進することが示されている（図4）³⁴⁾。これらの結果も、デクスメテトミジンの迷走神経刺激作用を間接的に示したものであり、大規模臨床研究（MENDS trial）¹⁾において、デクスメテトミジンが敗血症患者の予後を有意に改善した作用機序の一つが、上記に示したコリン作動性抗炎症経路の関与なのかもしれない。

おわりに

人工呼吸管理が必要な患者では、気管内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。このような、過大な精神的・身体的ストレスを回避するために鎮静が行われてきた。しかし、近年、多くの基礎実験、臨床研究より、鎮静薬が単にストレスの回避だけではなく、炎症反応を制御することで予後改善に大きな影響を与えることが分かってきた。特に、敗血症や非感染性SIRS病態におけるコリン作動性抗炎症経路は、心筋障害や二次性臓器不全に対する病態改善に重要である。 α_2 アゴニストであるデクスマメトミジンは、コリン作動性抗炎症経路を介した作用機序を有しており、今後の研究成果に期待したい。

文 献

- 1) Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, et al: Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. Crit Care 2010; 14: R38.
- 2) Petty TL: Suspended life or extending death? Chest 114: 360-1, 1998
- 3) Jones C1, Bäckman C, Capuzzo M, et al: Precipitants of post-traumatic stress disorder following intensive care: a hypothesis generating study of diversity in care. Intensive Care Med 33: 978-85, 2007
- 4) 人工呼吸中の鎮静ガイドライン作成委員会. 人工呼吸中の鎮静のためのガイドライン. <http://square.umin.ac.jp/jrcm/contents/guide/page03.html>
- 5) Zhou Y, Jin X, Kang Y, et al: idazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: a prospective, randomized study. Crit Care 18: R122, 2014
- 6) Malacrida R, Fritz ME, Suter PM, et al: Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. Crit Care Med 20: 1123-1126, 1992
- 7) Bennett SN, Mcneil MM, Bland LA, et al: Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. N Engl J Med 333: 147, 1995
- 8) Bradley C: Dexmedetomidine—a novel sedative for postoperative sedation. Intensive Crit Care Nurs 16: 328-9, 2000
- 9) Talke P, Lobo E, Brown R: Systemically administered alpha2-agonist-induced peripheral vasoconstriction in humans. Anesthesiology 99: 65-70, 2003
- 10) McMurray TJ, Collier PS, Carson IW, et al: Propofol sedation after open heart surgery. A clinical and pharmacokinetic study. Anesthesia 45: 322-6, 1990
- 11) Snellen F, Lauwers P, Demeyere R, et al: The use of midazolam versus propofol for short-term sedation following coronary artery bypass grafting. Intensive Care Med 16: 312-6, 1990
- 12) Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al: Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. JAMA 307: 1151-60, 2012
- 13) Flacke WE, Flacke JW, Bloor BC, et al: Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anesthetized dog. J Cardiothorac Vasc Anesth 7: 41-9, 1993
- 14) Dasta JF, Jacobi J, Sesti AM, et al: Addition of dexmedetomidine to standard sedation regimens after cardiac surgery: an outcomes analysis. Pharmacotherapy 26: 798-805, 2006
- 15) Snapir A, Posti J, Kentala E, et al: Effects of low and high plasma concentrations of dexmedetomidine on myocardial perfusion and cardiac function in healthy male subjects. Anesthesiology 105: 902-10, 2006
- 16) Ji F, Li Z, Young N, et al: Perioperative dex-

- medetomidine improves mortality in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Cardiothorac Vasc Anesth* 28 : 267-73, 2014
- 17) Ji F, Li Z, Nguyen H, et al: Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation* 127 : 1576-84, 2013
- 18) Ibacache M, Sanchez G, Pedrozo Z, et al: Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Biochim Biophys Acta* 1822 : 537-45, 2012
- 19) Bianchi ME: DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 81 : 1-5, 2007
- 20) ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 101 : 1644-55, 1992
- 21) Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al: Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 100 : 483-90, 1984
- 22) Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, et al: Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J* 33 : 895-903, 2012
- 23) Rudiger A, Singer M: Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 35 : 1599-608, 2007
- 24) Marks AR, Reiken S, Marx SO: Progression of heart failure: is protein kinase a hyperphosphorylation of the ryanodine receptor a contributing factor? *Circulation* 105:272-5, 2002
- 25) Hassoun SM, Marechal X, Montaigne D, et al: Prevention of endotoxin-induced sarco-plasmic reticulum calcium leak improves mitochondrial and myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 36 : 2590-6, 2008
- 26) Tracey KJ: The inflammatory reflex. *Nature* 420 : 853-9, 2002.
- 27) Wang H, Liao H, Ochani M, et al: Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis. *Nat Med* 10 : 1216-21, 2004
- 28) van Westerloo DJ, Giebelin IA, Meijers JC, et al: Vagus nerve stimulation inhibits activation of coagulation and fibrinolysis during endotoxemia in rats. *J Thromb Haemost* 4 : 1997-2002, 2006
- 29) Rosas-Ballina M, Tracey KJ: Cholinergic control of inflammation. *J Intern Med* 265 : 663-79, 2009
- 30) Costantini TW, Bansal V, Peterson CY, et al: Efferent vagal nerve stimulation attenuates gut barrier injury after burn: modulation of intestinal occludin expression. *J Trauma* 68 : 1349-54, 2010
- 31) Reys LG, Ortiz-Pomales YT, Lopez N, et al: Uncovering the neuroenteric-pulmonary axis: vagal nerve stimulation prevents acute lung injury following hemorrhagic shock. *Life Sci* 92 : 783-92, 2013
- 32) Xiang H, Hu B, Li Z, et al: Dexmedetomidine Controls Systemic Cytokine Levels through the Cholinergic Anti-inflammatory Pathway. *Inflammation* 37 : 1763-70, 2014
- 33) Tasdogan M, Memis D, Sut N, et al: Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis. *J Clin Anesth* 21 : 394-400, 2009
- 34) Aydin C, Bagcivan I, Gursoy S, et al: Altered spontaneous contractions of the ileum by anesthetic agents in rats exposed to peritonitis. *World J Gastroenterol* 15 : 1620-4, 2009