

ハロセン麻酔中の血漿カテコラミン濃度に関する実験的研究

岡山大学歯学部口腔外科学第1講座（主任：西嶋克巳教授）

矢尾尚武

（昭和59年5月7日受稿）

Key words : ハロセン, エピネフリン,
ノルエピネフリン,
ガスクロマトグラフ,
高速液体クロマトグラフ

緒 言 方 法

ノルエピネフリン (NE) およびエピネフリン (E) は、神経組織中に含まれるカテコラミン (CA) で、神経伝達物質 (neurotransmitter) である¹⁾。一方、NE と E は、 α および β レセプター刺激作用を持ち、循環器系への影響があることが知られている²⁾。

NE は、ほとんどが交感神経終末より放出され、大部分は、再び終末に取り込まれるが、一部は、血液中へ放出される。また、交感神経の活動に伴い、副腎髄質からも NE や E が血液中に放出される³⁾。したがって、血漿 CA 濃度を測定することは、交感神経の活動を推定する上の一つの指標となる⁴⁾。

CA は、 α および β レセプター刺激作用を有するため、麻酔薬の循環器系への作用を検討する際には、血漿 CA 濃度の測定は、重要な意義を有する。

ハロセンは、血漿 CA 濃度を減少させるという報告⁵⁻¹⁰⁾がある。しかし、血中ハロセン濃度と血漿 CA 濃度の関係を検討した報告はない。

本研究は、ハロセン吸入開始から60分後まで、さらにハロセン麻酔60分後に電気刺激を与えて30秒後と5分後の血中ハロセン濃度と血漿 CA 濃度を測定し、血中ハロセン濃度と血漿 CA 濃度の動態と、その関係について検討した。

実験は、雑種成犬 (体重 8 ~ 15 kg) を用い、ハロセン 1% 吸入群と 2% 吸入群についてそれぞれ 6 頭ずつ行った。

まず、動物は、塩酸ケタミンと硫酸アトロピンの筋注により麻酔を行い、図1のごとく前肢静脈に静脈路をとり、乳酸加リンゲル液を輸液 (5 ~ 10 ml/kg/hour) するとともに、血圧およ

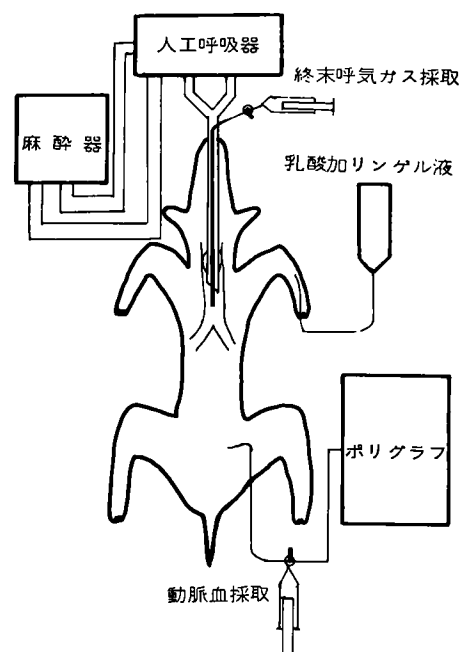


図1 実験の実際図

び心拍数の測定と採血用に大腿動脈にカテーテルを挿入した。次に、動物は、静脈路よりパンクロニウム投与により非動化した後挿管し、純酸素による人工呼吸 (PaCO₂ 30~40 torr) を行った。麻酔回路は、半閉鎖開路を用い、人工呼吸器は、Oxford ventilator 小児用(ペンロン社製)、麻酔薬気化器は、Fluotec 3 (サイプレ社製)を用いた。

測定項目は、血圧、心拍数のほか、終末呼気中ハロセン濃度、血中ハロセン濃度、血漿 CA 濃度と換気状態を一定とするため、血液ガスを測定した。

ハロセンの投与は、血圧と心拍数が挿管前と同様になった時点、すなわち、塩酸ケタミンの影響がなくなった時点より行った。

血圧、心拍数、血漿 CA 濃度の対照は、挿管 5 分後とし、採血は、挿管 5 分後、ハロセン吸入開始より 5、10、15、30、45 および 60 分後に行い、血圧、心拍数、血中ハロセン濃度および血漿 CA 濃度および血液ガスを測定した。

また、終末呼気中ハロセン濃度は、ハロセン吸入開始から 1 分毎に終末呼気ガスを採取し測定した。終末呼気ガスの採取は、気管内挿管チューブのスリップジョイント側に小孔を開け、そこから小孔に密着した外径 2 mm のシリコンチューブを気管分岐部まで挿入するとともに、採取する端は、三方活栓をつけてガラス注射筒を用いて行った。

さらに、ハロセン吸入開始から 60 分後には、100 V、1 回/秒の刺激を 10 回右上顎犬歯に与え、刺激終了後 30 秒後および 5 分後に血圧、心拍数を測定するとともに、採血、終末呼気ガスの採取を行い、血液ガス、血中ハロセン濃度、血漿 CA 濃度および終末呼気中ハロセン濃度を測定した。

血圧および心拍数は、日本光電製ポリグラフ、Polygraph system RM 6000 型を用い、電気刺激は、日本光電製 Electronic stimulator SEN-7103 型を用いた。

血液ガスは、ラジオメータ社製 BMS 3 M K 2 型血液ガス分析装置を用い、pH、PaCO₂、PaO₂ を測定した。

血中ハロセン濃度の測定は、山田ら(1982)¹¹⁾

表 1 終末呼気中ハロセン分析条件

| | |
|---------------------|---------------------------------------------|
| Carrier : | |
| Flow | 1.2(N ₂) 0.6 kg/cm ² |
| Column : | |
| Column temprature | 120°C |
| Molecular sieve | 5A |
| | 60-80 mesh |
| | S.U.S. L 1.0 m, I.D. 3 mm |
| Detector : | |
| FID | |
| H ₂ flow | 0.8 kg/cm ² |
| Air flow | 1.0 kg/cm ² |
| Sensitivity | 10 MΩ |
| Range | 1.28 V |
| 使用ガスクロマトグラフ : | |
| | 島津 GC 3 BF |

表 2 高速液体クロマトグラフの分析条件

| | |
|-----------------------|-------------------------------------|
| Carrier : | |
| | 5 mM Citric acid 0.8 ml/min |
| | 2.5 mM sodium citrate |
| Column : | |
| | Nucleosil-5 SA, 40°C |
| Reaction : THI Method | |
| I . | 0.1 M potasium phosphate, monobasic |
| | 0.1 M potasium phosphate, dibasic |
| | 0.1% fericyanide |
| II . | 0.05% ascorbic acid |
| | 0.05% sodium metabisulfite |
| III . | 4 N-NaOH |
| Detector : | |
| | Fluorescence |
| | Spectoromonitor (島津 510-A) |
| 使用液体クロマトグラフ : | |
| | 島津 LC-3 A |

のガスクロマトグラフ法を用い、終末呼気中ハロセン濃度の測定は、表 1 の条件によりガスクロマトグラフを用いた。

血漿 CA 濃度の測定は、表 2 の条件により、高速液体クロマトグラフ(島津製 LC-3A 型)を用い、THI法^{12,13)}により行った。また、血漿 CA 濃度の測定の試料の前処理は、図 2 に示すように扇谷ら(1982)¹⁴⁾の方法を改良し、メタノール

による洗浄, 吸引乾燥を行い, 高精度の方法を考案した。

データは, student t test により推計学的に有意の差を検討した。

結 果

血圧: ハロセン吸入に伴う血圧の変化は, 表 3 のごとくであった。

1%吸入群の収縮期血圧は, 対照と比較してハロセン吸入開始5分以後は, 有意 ($p < 0.01$) に減少した。また, 拡張期血圧は, ハロセン吸入開始10分以後, 有意 ($p < 0.01$) に減少した。

2%吸入群の収縮期血圧は, 対照と比較してハロセン吸入開始5分以後は, 有意 ($p < 0.01$) に減少した。また, 拡張期血圧は, ハロセン吸入開始5分後には, $p < 0.05$ で, 10分以後には, $p < 0.01$ で有意に減少した。





1.  血漿 1ml にアルミナ 100mg および 1M トリス塩酸バッファー (pH 8.7) 1ml を添加し, ローリングミキサーにて混和する
2.  蒸留水 5ml で 2 回洗浄し, さらにメタノール 5ml で 2 回洗浄し, 吸引乾燥する
3.  0.4 N 酢酸 0.3ml を添加し, ローリングミキサーにて混和する
4.  遠心分離後, 上澄を 0.15ml 高速液体クロマトグラフへ注入する

図 2 試料の前処理

また, 1%吸入群と2%吸入群のそれぞれの血圧を比較すると2%吸入群の方が, 収縮期血圧は, ハロセン吸入開始45分, 60分後, 刺激30秒後および刺激5分後に有意 ($p < 0.05$) に減少した。また, 拡張期血圧は, 45分, 60分後および刺激30秒後には, 有意 ($p < 0.01$) に減少した。

心拍数: ハロセン吸入に伴う心拍数の変化は, 表 4 のごとくであった。

1%吸入群は, 対照と比較してハロセン吸入開始30分以後は, 有意 ($p < 0.05$) に減少した。

2%吸入群は, 対照と比較してハロセン吸入開始45分以後は, 有意 ($p < 0.01$) に減少した。

また, 1%吸入群と2%吸入群を比較すると, すべての時点において有意差は認められなかった。

終末呼気中ハロセン濃度: 終末呼気中ハロセン濃度は, 表 5, 図 3 のごとくであった。

1%吸入群, 2%吸入群ともに, ハロセン吸入開始15分後まで急速に増加し, 30分以後は, 増加傾向が少なくなり, ほぼ一定の濃度の排出が認められた。

また, 1%吸入群と2%吸入群とを比較すると, 2%吸入群の方が, ハロセン吸入開始5分以後, 終末呼気中ハロセン濃度の有意 ($p < 0.01$) の増加が認められた。

血中ハロセン濃度: 血中ハロセン濃度の変化は, 表 6, 図 4 のごとくであった。

表 3 ハロセン吸入に伴う血圧の経時的変化

| | | 対 照 値 | 5 分 | 10 分 | 15 分 | 30 分 | 45 分 | 60 分 | 刺激30秒 | 刺激5分 |
|-------|-------|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 1%吸入群 | 収縮期血圧 | 194±16 | 160±7** | 146±10** | 140±12** | 126±25** | 126±24** | 124±21** | 123±16** | 119±25** |
| | 拡張期血圧 | 129±20 | 107±16** | 95±16** | 93±11** | 82±13** | 79±13** | 79±10** | 81±8** | 74±15** |
| 2%吸入群 | 収縮期血圧 | 186±22 | 137±32** | 124±26** | 121±22** | 102±16** | 90±20** | 86±25** | 92±18** | 90±19** |
| | 拡張期血圧 | 123±15 | 91±31* | 75±19** | 79±17** | 66±16** | 56±13** | 53±17** | 58±16** | 55±15** |

両群ともに n=6, 単位: mmHg, Mean ± SD,

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (対照と比較して)

表4 ハロセン吸入に伴う心拍数の経時的变化

| | 対照値 | 5分 | 10分 | 15分 | 30分 | 45分 | 60分 | 刺激30秒 | 刺激5分 |
|--------|------------|------------|------------|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1% 吸入群 | 173 +42 | 177 +34 | 158 +30 | 150 +18 | 126 [*] +15 | 120 [*] +16 | 121 [*] +17 | 123 [*] +17 | 121 [*] +19 |
| 2% 吸入群 | 163 +29 | 190 +37 | 172 +34 | 160 +32 | 136 +15 | 116 ^{**} +9 | 114 ^{**} +3 | 116 ^{**} +5 | 116 ^{**} +7 |

両群ともに n=6, 単位: 拍/分, Mean ±SD,

* P<0.05, ** P<0.01 (対照と比較して)

表5 ハロセン吸入に伴う終末呼気中ハロセン濃度の経時的变化

| | 5分 | 10分 | 15分 | 30分 | 45分 | 60分 | 刺激30秒 | 刺激5分 |
|--------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 1% 吸入群 | 0.34 +0.08 | 0.45 +0.07 | 0.51 +0.06 | 0.62 +0.05 | 0.65 +0.08 | 0.69 +0.07 | 0.69 +0.07 | 0.71 +0.05 |
| 2% 吸入群 | 0.74 +0.33 | 0.96 +0.21 | 1.12 +0.19 | 1.34 +0.18 | 1.45 +0.19 | 1.50 +0.14 | 1.50 +0.16 | 1.57 +0.13 |

両群ともに n=6, 単位: %, Mean ± SD,

表6 ハロセン吸入に伴う血中ハロセン濃度の経時的变化

| | 5分 | 10分 | 15分 | 30分 | 45分 | 60分 | 刺激30秒 | 刺激5分 |
|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 1% 吸入群 | 4.6±1.1 | 6.2±1.2 | 7.2±1.7 | 8.5±2.6 | 9.3±2.7 | 9.5±2.3 | 10.0±2.6 | 9.9±2.1 |
| 2% 吸入群 | 10.9±3.3 | 15.3±3.0 | 16.1±2.7 | 20.0±4.2 | 19.9±4.9 | 21.9±5.0 | 21.7±5.6 | 22.4±5.5 |

両群ともに n=6, 単位: mg/dl blood, Mean ± SD,

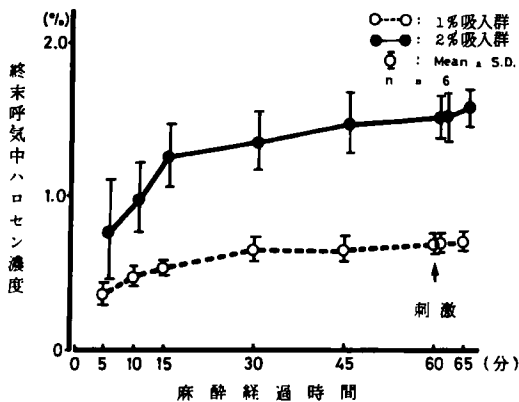


図3 ハロセン吸入に伴う終末呼気中ハロセン濃度の経時的变化

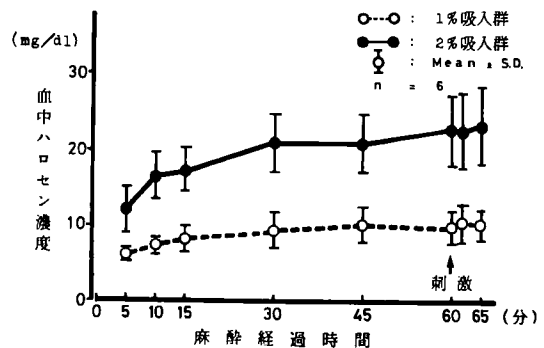


図4 ハロセン吸入に伴う血中ハロセン濃度の経時的变化

表7 ハロセン吸入に伴う血漿エピネフリン濃度の経時的変化

| | 対 照 値 | 5 分 | 10 分 | 15 分 | 30 分 | 45 分 | 60 分 | 刺激30秒 | 刺激 5分 |
|--------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1% 吸入群 | 237.8 ±128.0 | 201.4 ±132.1 | 179.6 ± 96.7 | 161.6 ± 95.5 | 192.8 ± 83.3 | 211.4 ±110.7 | 211.9 ±113.2 | 345.0 ± 67.2 | 331.5 ± 64.3 |
| 2% 吸入群 | 328.1 ±115.2 | 204.5 ±164.0 | 203.0 ±122.5 | 176.3 ± 99.2 | 102.8 ± 33.9 | 88.6 ± 39.1 | 68.5 ± 22.0 | 73.2 ± 24.4 | 70.0 ± 18.8 |

両群ともに n=6, 単位 :pg/ml plasma, Mean ± SD,
* P<0.05, ** P<0.01 (対照と比較して)

表8 ハロセン吸入に伴う血漿ノルエピネフリン濃度の経時的変化

| | 対 照 値 | 5 分 | 10 分 | 15 分 | 30 分 | 45 分 | 60 分 | 刺激30秒 | 刺激 5分 |
|--------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1% 吸入群 | 201.9 ± 69.5 | 252.9 ± 91.1 | 203.1 ± 81.3 | 189.0 ± 89.4 | 147.0 ± 60.9 | 176.8 ± 68.0 | 185.0 ±114.9 | 212.1 ±107.6 | 206.7 ± 96.6 |
| 2% 吸入群 | 228.6 ± 75.2 | 232.7 ± 83.5 | 224.5 ± 87.1 | 182.7 ± 70.0 | 131.4 ± 28.3 | 120.6 ± 18.7 | 126.0 ± 28.7 | 130.7 ± 26.9 | 142.0 ± 47.8 |

両群ともに n=6, 単位 :pg/ml plasma, Mean ± SD,
* P<0.05, ** P<0.01 (対照と比較して)

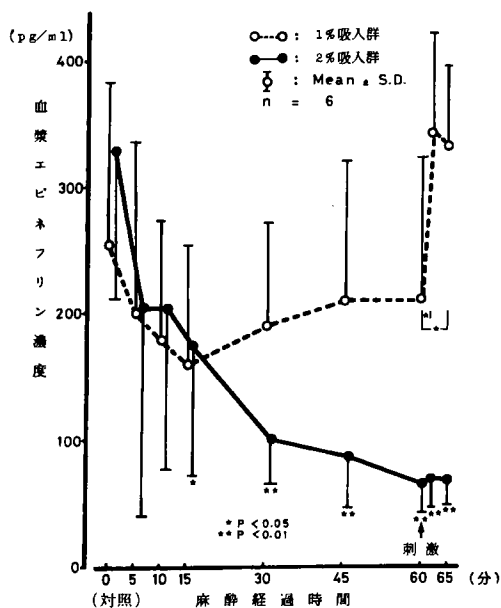


図5 ハロセン吸入に伴う血漿エピネフリン濃度の経時的変化

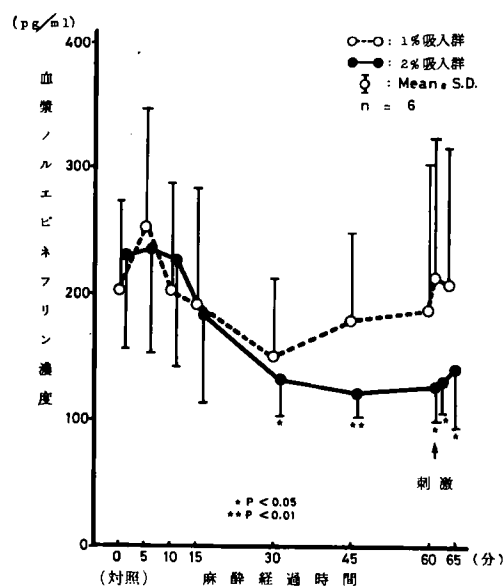


図6 ハロセン吸入に伴う血漿ノルエピネフリン濃度の経時的変化

1%吸入群, 2%吸入群ともにハロセン吸入開始15分後まで急速に増加し, 30分以後は, 増加傾向が少なくなり, ほぼ一定濃度となった。

また, 1%吸入群と2%吸入群とを比較すると, 2%吸入群の方が, ハロセン吸入開始5分後から血中ハロセン濃度の有意(p<0.01)の増

加が認められた。

血漿エピネフリン (E) 濃度：血漿 E 濃度は、表 7, 図 5 のごとくであった。

1%吸入群における血漿 E 濃度は、対照と比較して、ハロセン吸入開始15分後までは減少傾向が認められ、その後、60分後まではやや増加傾向が認められたが、有意 ($p < 0.05$) の差はなかった。しかし、刺激30秒後、刺激5分後は、ハロセン吸入開始60分後と比較して有意 ($p < 0.05$) に増加した。

2%吸入群における血漿 E 濃度は、対照と比較してハロセン吸入開始15分後は、 $p < 0.05$ で、30分以後は、 $p < 0.01$ で有意に減少した。

また、1%吸入群と2%吸入群のそれぞれの血漿 E 濃度を比較すると、2%吸入群の方が、ハロセン吸入開始30分、45分および60分後は、 $p < 0.05$ で、刺激30秒後および刺激5分後は、 $p < 0.01$ で有意に減少した。

血漿ノルエピネフリン (NE) 濃度：血漿 NE 濃度は、表 8, 図 6 のごとくであった。

1%吸入群における血漿 NE 濃度は、対照と比較してハロセン吸入開始5分後にはやや増加し、その後、30分後までは減少し、45分以後は、増加の傾向が認められたが、有意 ($p < 0.05$) の差はなかった。ハロセン吸入開始60分後と刺激30秒後、刺激5分後を比較すると、増加傾向はあるが、有意の差 ($p < 0.05$) はなかった。

2%吸入群における血漿 NE 濃度は、ハロセン吸入開始30分、45分後は、 $p < 0.01$ で、60分後、刺激30秒後および刺激5分後は、 $p < 0.05$ で有意に減少した。刺激30秒後、刺激5分後は、ハロセン吸入開始60分後よりわずかに増加傾向がうかがわれるが、有意 ($p < 0.05$) の差は認められなかった。

1%吸入群と2%吸入群のそれぞれの血漿 NE 濃度を比較すると、ハロセン吸入開始30分後より2%吸入群が、1%吸入群より平均値は低値にあるが、有意 ($p < 0.05$) の差はなかった。

考 察

エピネフリン (E) は、脊髄に細胞体がある交感神経節前ニューロンの直接支配を受ける副腎髄質のクロム親性細胞で産生され、E 貯蔵小

胞に貯蔵され交感神経の刺激により放出されるといわれている¹⁾。ノルエピネフリン (NE) は、交感神経終末の NE 貯蔵小胞内と副腎髄質のクロム親性細胞内の貯蔵小胞内にあり、ここから神経細胞内へ拡散し放出されているといわれている¹⁾。しかし、NE は、刺激がなくともたえず神経細胞内に拡散し、微量の NE はたえず漏出しているといわれている¹⁵⁾。ハロセンは、NE の漏出には影響しないともいわれている¹⁶⁾。また、カテコラミン (CA) の放出を調節するシナプス前受容体等種々の機構に対する麻酔薬の影響について不明の点が多い¹⁷⁾。

以前は、ハロセン麻酔時の血漿 CA 濃度は変化がないと報告¹⁸⁻²¹⁾されていたが、最近では、微量な血漿 CA 濃度まで測定可能となり、ハロセンは、CA の放出を抑制し、血漿 CA 濃度を減少すると報告⁵⁻¹⁰⁾されている。

血漿 CA 濃度を測定する場合、試料の前処理、測定方法は各施設によって異っており²²⁻²⁶⁾、本研究では、試料の前処理として著者の考案した他の方法より簡便で回収率の高い方法を用いた。血漿 CA 濃度の測定方法は、高速液体クロマトグラフを用いた THI 法により行った。また、血中ハロセン濃度の測定は、種々の方法²⁷⁻³²⁾があるが、簡便で信頼度の高い山田ら¹¹⁾の方法を用いた。

ハロセン1%吸入群と2%吸入群における終末呼気中と血中におけるハロセン濃度は、表 5, 6, 図 3, 4 のごとく、ハロセン吸入開始から30分後まで増加し、その後は、増加傾向が少なくなった。このことは、ハロセン吸入によりハロセン自身が、肺胞から血中へ、さらに組織へ吸入および拡散される過程³³⁾が飽和し、平衡状態になるのに約30分間を必要とすることが明らかになった。すなわち、ハロセン吸入開始から約30分後には、ハロセンの生体への取り込みと排泄が、一定の状態になるものと考えられる。

血圧と心拍数についてみると、ハロセンは、循環器系の抑制があるといわれている³⁴⁾が、本研究においては、表 3 のごとく血圧は、1%吸入群、2%吸入群ともにハロセン吸入開始5分後から対照にくらべ有意に減少し、30分後から、すなわち、血中および組織内へのハロセンの取

り込み、排泄が平衡状態になった時点からは、減少した状態でほぼ一定となった。また、1%吸入群より2%吸入群の方が、低値を示し、ハロセン吸入開始45分以後は、有意に減少した。心拍数は、ハロセン吸入開始5分後に、1%吸入群、2%吸入群ともにやや一過性に増加したが、その後は減少した。しかし、両群の間に有意の差は認められなかった。以上のことより、ハロセンによる心拍出量の減少³⁵⁾や全末梢血管抵抗の減少³¹⁾が、血中ハロセン濃度が濃いほど大きくなると考えられる。

血漿 CA 濃度に関しては、血漿 E 濃度の動態は、表7、図5のごとくで、1%吸入群は、ハロセン吸入開始15分後までは、減少傾向を示すが、30分後から60分後までは、やや増加傾向があり、対照と比較してすべての時点で有意の差は認められなかった。2%吸入群では、ハロセン吸入開始5分後より減少し、15分後から60分後までは、対照と比較して有意に減少した。また、1%吸入群と2%吸入群を比較すると、30分後から60分後までは、2%吸入群の方が有意に減少した。以上のことから、1%吸入群すなわち血中ハロセン濃度が、約10mg/dl以下の場合には、副腎髄質からのEの放出に対して影響が少ないため、血漿E濃度は、対照と比較して差がなかった。しかし、2%吸入群で血中ハロセン濃度が、約20mg/dl以上の場合には、副腎髄質よりのEの放出が抑制されたため、血漿E濃度は、対照と比較して有意に減少した。1%吸入群と比較してもハロセン吸入開始30分以後は、有意の差が認められた。

電気刺激を与えた場合の血漿E濃度の動態についてみると、1%吸入群では、ハロセン吸入開始60分後に比較して、刺激30秒後、刺激5分後ともに血漿E濃度が、有意に増加したことが認められた。しかし、2%吸入群は、刺激30秒後、刺激5分後ともに、ハロセン吸入開始60分後に比較して差は認められなかった。1%吸入群と2%吸入群を比較すると、刺激30秒後、刺激5分後ともに有意の差が認められた。このことは、電気刺激による交感神経系の反応により副腎髄質が刺激され、Eが貯蔵小胞から放出される機構が、血中ハロセン濃度が、約20mg/dl

以上になると抑制されることが確かめられた。

以上より、ハロセンは、血中ハロセン濃度が、約20mg/dlになると副腎髄質からのEの放出を抑制することが明らかとなった。このことは、ハロセンによる交感神経系の反応の抑制は考えられるが、血中ハロセン濃度が濃くなると、心拍出量の減少³⁵⁾、全末梢血管抵抗の減少³³⁾により副腎髄質の機能が低下し、Eの放出が抑制されることも考えられる。

血漿 NE 濃度の動態は、表8、図6のごとくで、1%吸入群は、ハロセン吸入開始5分後に一過性にやや増加するが、30分後までは減少傾向があり、その後60分後までやや増加傾向があるものの対照と比較して、どの時点でも有意の差は認められなかった。2%吸入群でも、ハロセン吸入開始5分後は、やや増加するが、その後60分後まで減少し、30分後からは、対照と比較して有意に減少した。1%吸入群が、対照と比較してどの時点でも有意の差がなかったことは、血漿E濃度の動態同様に、血中ハロセン濃度が、約10mg/dl以下では、NEの交感神経終末や副腎髄質からの放出に対してハロセン麻酔の影響が少ないことが明らかとなった。2%吸入群では、ハロセン吸入開始30分後からは、対照と比較して血漿NE濃度は、有意に減少した。しかし、1%吸入群と比較すると有意の差は認められなかったが、減少傾向がみられた。このことは、血中ハロセン濃度が、約20mg/dl以上になるとNEの放出が、ハロセン麻酔により抑制される傾向にあるものと思われる。

ハロセン吸入開始5分後の血漿NE濃度の増加傾向は、ハロセン吸入直後のハロセン自身の刺激³⁶⁾によるものと思われる。

電気刺激を与えた場合の血漿NE濃度の動態をみると、1%吸入群の方が2%吸入群と比較して、やや増加しているようであるが、両群ともにハロセン吸入開始60分後と比較して、刺激30秒後、刺激5分後ともに有意の差を認めなかった。しかし、60分後からの個々の増加率の平均では、1%吸入群は、刺激30秒後が、21.2%、刺激5分後が、20.1%で、2%吸入群では、それぞれ4.6%、11.9%であった。したがって、2%吸入群、すなわち血中ハロセン濃度が約20

mg/dl 以上では、1%吸入群、すなわち血中ハロセン濃度が約10mg/dl 以下より、電気刺激に対して血中へのノルエピネフリンの放出抑制が強いことが、平均増加率の上から考えられる。

ハロセンのNEに対する影響は、放出機構への作用点や、NE自身の代謝への作用などいまだ解明されていないのが現況であるが、本研究においては、血中ハロセン濃度が約20mg/dl 以上になると、交感神経終末からあるいは副腎髄質からのNEの放出機構のいずれかを抑制し、血漿NE濃度が減少すると考えられる。

また、血中ハロセン濃度が、約20mg/dl 以上と、約10mg/dl 以下とを比較すると、血圧下降は有意の差があった。このことは、前述したように、血中ハロセン濃度が約20mg/dl 以上になると、血漿NE濃度を減少させるだけでなく、ハロセン自身が、心筋自体に作用し、心収縮力の減少から心拍出量の減少、さらに血管に作用し拡張させて血圧を減少¹⁶⁾することも考えられる。

以上、ハロセン麻酔中の血漿CA濃度を測定したが、ハロセン麻酔の臨床においては、血漿CA濃度が、血中ハロセン濃度の変化に相関して変動していること、交感神経系の反応が、血中ハロセン濃度が約20mg/dl 以上になると、明らかに抑制されることを考慮し、生体に対し安全な麻酔を行なうように心掛けなければならない。

結 語

本研究は、ハロセン吸入開始から60分後まで、さらに電気刺激を行って30秒後と5分後の血中ハロセン濃度と血漿カテコラミン濃度をガスクロマトグラフと高速液体クロマトグラフを用いて、測定し、両者の相関関係を検討した。

1%吸入群、2%吸入群ともに終末呼気中および血中ハロセン濃度は、ハロセン吸入開始約30分後まで増加し、その後は、血中および組織

への取り込みと排泄が、それぞれ平衡状態となり、一定となった。1%吸入群に比較して2%吸入群の方が、ハロセン吸入開始5分後より終末呼気中および血中ハロセン濃度ともに有意に増加した。

血圧は、1%吸入群、2%吸入群ともにハロセン吸入開始5分後より対照と比較して有意に減少し、45分後すなわち血中ハロセン濃度が、約10mg/dl (1%吸入群)と約20mg/dl (2%吸入群)の時点で2%吸入群の方が有意に減少した。心拍数は、1%吸入群は、ハロセン吸入開始30分後、2%吸入群は、45分後より対照と比較して有意に減少したが、両群間に有意の差は認められなかった。

血漿エピネフリン濃度は、血中ハロセン濃度が、約20mg/dl 以上になると有意に減少し、電気刺激によっても血漿エピネフリン濃度の増加は認められなかった。しかし、血中ハロセン濃度が約10mg/dl 以下では電気刺激に対して、血漿エピネフリン濃度は明らかに有意に増加した。

血漿ノルエピネフリン濃度は、血中ハロセン濃度が約10mg/dl 以下では変化がなかったが、約20mg/dl 以上では対照と比較して有意に減少した。

以上より、血中ハロセン濃度が約20mg/dl 以上においては、ハロセンは、交感神経系の反応を抑制し、血中へのカテコラミンの放出を抑制することが、確認された。

稿を終えるにあたり、御懇篤なる御指導、御校閲を賜った岡山大学歯学部西嶋克己教授ならびに医学部麻酔学教室小坂二度見教授に心よりの感謝を捧げるとともに、同教室山田輝夫博士、板野義太郎助手はじめ教室各位に謝意を表します。

本論文の要旨は、第31回日本麻酔学会(昭和59年4月、福岡)にて発表した。

文 献

1. 高垣玄吉郎: 伝達物質としてのカテコラミンとその代謝調節. 神経生化学 I. 共立出版, 東京, pp. 166—219, 1981.
2. 宮崎正夫: Adrenergic and Anti-adrenergic agents 臨床麻酔学書上巻, 山村秀夫編, 金原出版, 東京, pp 621—645, 1979.

3. Axelrod, J. and Weinshilboum, R.: Catecholamines. *Engl. J. Med.* **287**, 237—242, 1972.
4. 三浦幸雄, 富岡 洋: 心臓交感神経機能評価の指標としての血漿カテコラミン濃度について. 呼と循, **28**, 1111—1117, 1981.
5. Perry, L.B., Van Dyke, R.A. and Theye, R.A.: Sympathoadrenal and hemodynamic effects of isoflurane, halothane, cyclopropane in dogs. *Anesthesiology* **40**, 465—470, 1974.
6. Roizen, M.F., Moss, J., Henry, D.P. and Kopin, I.J.: Effects of halothane on plasma catecholamines. *Anesthesiology* **41**, 432—439, 1974.
7. Gangat, Y., Vulliemoz, Y., Verosky, M., Danilo, P., Bernstein, K. and Triner, L.: Action of halothane on myocardial adenylate cyclase of rat and cat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **160**, 154—159, 1979.
8. Balasaraswathi, K., Glisson, S.N., El-Etr, A.A. and Azad, C.: Effect of priming volume on serum catecholamines during cardiopulmonary bypass. *Canad. Anaesth. Soc. J.* **27**, 135—139, 1980.
9. Hoar, P.F., Stone, J.G., Faltas, A.N., Bendixen, H.H., Head, R.J. and Berkowitz, B.A.: Hemodynamic and adrenergic responses to anesthesia and operation for myocardial revascularization. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **80**, 242—248, 1980.
10. Brismar, B., Hedenstierna, G., Lundh, R. and Tokicks, L.: Oxygen uptake, plasma catecholamines and cardiac output during neurolept-nitrous oxide and halothane anesthesia. *Acta Anesth. Scand.* **26**, 541—549, 1982.
11. 山田輝夫, 西本雅彦, 瀬戸甲蔵, 飯島義雄, 板野義太郎, 木村重雄, 武田明雄, 平川方久, 小坂二度見: ガスクロマトグラフによる血中麻酔薬濃度の測定に関する研究(I)—血中ハロセン濃度の直接測定法の改良—, 麻酔, **31**, 36—44, 1982.
12. Lund, A.: Fluorimetric determination of adrenaline in blood. III. A new sensitive and specific method. *Acta Pharmacol.* **5**, 231—247, 1949.
13. 森田恭二, 岡 源郎, 永津俊治, 泉 太: カテコラミン. 生化学実験講座11, 日本生化学会編, 東京化学同人, pp.725—770, 1977.
14. 扇谷茂樹, 初田和由, 久城英人, 児玉順三, 岸本康朗, 田中一彦: 血中カテコラミン測定の簡易前処理法. 臨床病理, **30**, 1251—1254, 1982.
15. Verbeuren, T.J. and Vanhoutte, P.M.: Influence of MAO-inhibitors on deamination of ³H-norepinephrine in the dog's saphenous vein. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **232**, 348—349, 1978.
16. Muldoon, S.M., Vanhoutte, P.M. and Lorenz, R.R. and Van Dyke, R.A.: Venomotor changes caused by halothane acting on the sympathetic nerves. *Anesthesiology* **43**, 41—48, 1975.
17. 福田 悟, 武下 浩: 麻酔と血管平滑筋. 臨床麻酔, **8**, 5—15, 1984.
18. Price, H.L., Linde, H.W., Jones, R.E., Black, G.W. and Price, M.L.: Sympatho-adrenal responses to general anesthesia in man and their relation to hemodynamics. *Anesthesiology* **20**, 563—575, 1959.
19. Hemelberg, W., Sprouse, J.H., Mahaffey, J.E. and Richardson, J.A.: Catechol amine levels during light and deep anesthesia. *Anesthesiology* **21**, 279—301, 1960.
20. Millar, R.A. and Morris, M.E.: Sympatho-adrenal responses during general anesthesia in the dog and man. *Can. Anaes. Soc. J.* **8**, 356—386, 1961.
21. Dobkin, A.B., Byles, P.H. and Neville, J.F.: Neuroendocrine and metabolic effects of general anesthesia during spontaneous breathing, controlled breathing, mild hypoxia, and mild hypercarbia. *Can. Anaes. Soc. J.* **13**, 130—171, 1966.
22. 市村孝道: カテコラミンおよびインドールアミンのGC/MS. 森 昭胤編, 神経伝達物質測定法マニュアル, 医歯薬出版, 東京, pp.70—80, 1979.

23. 中井利昭, 山田律爾: 血中カテコラミン測定用 CAT-A-KIT についての検討および健常成人の血中カテコラミン動態について. *臨床病理*, **28**, 915—919, 1980.
24. 加藤 武, 越谷和雄, 永津俊治: 体液中カテコールアミンの高速液体クロマトグラフィー—電気化学検出器による分析. *蛋白質, 核酸, 酵素*, **26**, 1129—1134, 1981.
25. 菊池 元, 山崎陽之介, 滝口 守, 中村武志, 藪田ゆき子, 加藤秀一, 天野道之助, 山本正博: 小児顔面形成手術におけるハロセン麻酔とエピネフリン添加リドカイン局注併用による血圧, 心電図および血中カテコラミン濃度の変化. *麻酔*, **31**, 825—829, 1982.
26. 丸川愛子: 肺内因性カテコラミンに及ぼす低酸素症の影響について. *麻酔*, **32**, 394—401, 1983.
27. Noehren, T.H. and Cudmore, J.W.: Ethyl ethyr content in blood as determined by gas chromatography. *Anesthesiology* **22**, 519—524, 1961.
28. Dyfverman, A. and Sjövall, J.: Estimation of fluothane by gas chromatography. *Acta Anaesth. Scand.* **6**, 171—174, 1962.
29. Chambliss, K.W. and Nouse, D.C.: Blood oxygen determination by gas chromatography. *Clin. Chem.* **8**, 654—659, 1962.
30. 若杉文吉: 機器によるガス分析—麻酔ガスと血中ガス—. *麻酔*, **12**, 778—787, 1963.
31. Fink, B.R. and Morikawa, K.: A simplified method for the measurement of volatile anesthetics in blood by gas chromatography. *Anesthesiology* **32**, 451—455, 1970.
32. Cromwell, T.H., Eger, E.I., Stevenson, W.C. and Dolan, W.M.: Forane uptake excretion, and blood solubility in man. *Anesthesiology* **35**, 401—408, 1971.
33. 斉藤公男, 鈴木美保子, 奥秋 晟, 伊関信子: ガスクロマトグラフィー, 内部標準法による血中エーテル, フローセン, ペントレンの直接測定について. *麻酔*, **24**, 332—337, 1975.
34. 山村秀夫: 吸入麻酔剤. *臨床麻酔学書上巻*, 山村秀夫編, 東京, pp. 539—560, 1979.
35. Merin, R.G.: Efect of anesthetics on the heat. *Surg. Clin. N. Am.* **55**, 759—774, 1975.
36. Joyce, J.T., Roizen, M.F., Gerson, J.L., Grobecker, H., Egerll, E.I. and Forbes, A.R.: Induction of anesthesia with halothane increases plasma norepinephrine concentrations. *Anesthesiology* **56**, 286—290, 1982.

Plasma Catecholamine Concentration During Halothane Anesthesia

Hisatake YAO

First Department of Oral Surgery, Dental School, Okayama University

(Director: Prof. K. Nishijima)

Almost all of the norepinephrine as a neurotransmitter is released from and re-incorporated into sympathetic nerve endings, except for some which escapes into the blood. Pursuant to the activity of the sympathetic nervous system, the adrenal medulla secretes both norepinephrine and epinephrine into the blood. Thus, the plasma catecholamine concentration is an index of sympathetic nervous system activity.

Halothane is said to decrease the plasma catecholamine concentration, but there have been no reports concerning the mutual relationship between the halothane and catecholamine levels. In the present study, the blood halothane and plasma catecholamine concentrations were measured within 60 minutes of 1% and 2% halothane inhalation, and 30 seconds and 5 minutes after an electric stimulation following 60 minutes of inhalation.

The blood halothane concentration increased up to 30 minutes after the beginning of halothane inhalation and leveled off thereafter in both the 1% and 2% inhalation groups. Thirty minutes after the beginning of inhalation, the blood halothane concentration was significantly higher in the 2% inhalation group (20 mg/dl blood) than in the 1% inhalation group (10 mg/dl blood).

The plasma epinephrine concentration was not significantly different between the 1% inhalation group and the control up to 60 minutes of inhalation. However, 30 seconds and 5 minutes after an electric stimulation following 60 minutes of inhalation, the epinephrine level increased significantly. In the 2% inhalation group, the epinephrine level decreased significantly below the control level 15 minutes after the inhalation was started, and from 30 minutes the level was even significantly lower than that of the 1% inhalation group.

The blood norepinephrine concentration was not significantly different between the 10% inhalation group and the control up to 60 minutes of inhalation, but was significantly lower in the 2% inhalation group than the control after 30 minutes of inhalation. The norepinephrine level increased slightly in both groups after an electric stimulation, but not significantly above the respective level at 60 minutes.

These results indicate that when the blood halothane concentration rises above 20 mg/dl, the catecholamine release, and the sympathetic nervous system response, are suppressed.