

イソフルレン麻酔の循環動態と血中カテコラミン濃度に関する実験的研究

岡山大学医学部麻酔・蘇生学教室（主任：小坂二度見教授）

坂 野 成 宏

（昭和62年3月23日受稿）

Key words：終末呼気中イソフルレン濃度

血中イソフルレン濃度

血中アドレナリン濃度

血中ノルアドレナリン濃度

循環動態

はじめに

イソフルレンは、1965年に R. C. Terrell らにより発見された新しいハロゲン化吸入麻酔薬であり、その特徴について数多くの研究・報告がある¹⁾²⁾。特に循環動態に及ぼす影響に関して、Stevens ら³⁾が、1～2MAC のイソフルレン吸入中、平均動脈圧・全末梢血管抵抗は濃度依存性に減少するものの、心機能への影響はわずかであり、心拍数の増加により心拍出量はよく保たれると報告して以来、イソフルレンの循環動態に及ぼす影響に興味がもたれ、相ついで研究された^{4)～7)}。一方、血中カテコラミン（アドレナリン・ノルアドレナリン）は、交感神経－副腎系の活動を反映する因子であり、 α 受容体と β 受容体を介して循環動態の調節に関与すると考えられており⁸⁾、Stevens ら³⁾は、その特異な結果の原因の一つとして、イソフルレンは β 受容体刺激作用を示すと考えた。しかし、イソフルレン吸入中の血中カテコラミン濃度の変化を調べた研究は少なく^{9)～11)}、外科的侵襲を伴わない場合には血中カテコラミン濃度はむしろ低下すると報告されている¹⁰⁾。また、吸入濃度の違いによる変化や心機能を含む循環動態との関連について総合的に調べた報告はない。

本研究では、吸入濃度1.5%群、2.2%群、3%群の3群について、吸入中及び吸入中止後にわたってイソフルレンの終末呼気中及び血中濃度を測定し、心機能を含む循環動態と血中カテコラミン濃度を調べて、これらの相関関係を総合的に検討した。さらに、吸入開始後120分の時点で疼痛刺激を与え、30秒後の循環動態と血中カテコラミン濃度を測定し、麻酔深度についても考察した。

研究方法

30頭の雑種成犬（平均体重、 8.5 ± 1.8 kg）を用い、イソフルレン吸入濃度により3群に分けて、1.5%群・2.2%群・3%群について、各々10頭ずつ実験を行った。

まず、塩酸ケタミン（10mg/kg）と硫酸アトロピン（0.5mg）の筋注により麻酔を行い、臭化パンクロニウム（4mg）を静注後、気管内挿管し、純酸素で人工呼吸を行った。麻酔回路は、半閉鎖回路を用い、人工呼吸器は、Oxford ventilator 小児用（ペンロン社製）を用いた。

次に、心電図をモニターしつつ、大腿静脈にカテーテルを挿入して乳酸加リンゲル液の輸液を開始し、大腿動脈にもカテーテルを挿入して、動脈圧を測定した。右外頸静脈からスワン・ガンツカテーテルを挿入し、右房圧・肺動脈楔

入圧の測定とともに、心拍出量測定装置（日本光電製 MTC-6110）を用い熱希釈法により心拍出量を測定し、深部温も測定した。さらに、左総頸動脈からカテーテル先端型圧トランスデューサー（東海理化電機製）を左心室へ挿入し、左心室内圧を測定した。左心室内圧から微分演算ユニット EQ-601G（日本光電製）を用いて、左心室 peak $dp/dt/IP$ を算出し、左心室機能の指標とした¹²⁾。心電図モニターと各種の圧測定には、Polygraph system RM6000（日本光電製）を用いた。Dubois ら¹³⁾ による犬の体表面積を用いて心係数を計算し、次式により全末梢血管抵抗を計算した。

$$\frac{\text{平均動脈圧} - \text{右房圧}}{\text{心拍出量}} \times 80 \quad (\text{dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5})$$

輸液量は、右房圧が 7～8 mmHg を保つように調節した後、実験中は 4 ml/kg/h とした。また、保温マットを用いて深部温を $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保った。

全操作終了後、動脈血ガス分析（コーニング社製 168 pH/Blood Gas Analyzer による）を行って、pH 7.4 ± 0.05 、 P_{aCO_2} 35～40 mmHg に調節し、実験中、適宜動脈血ガス分析を行い、これらの値を保った。

循環動態の安定を得た後、循環系パラメーターを2回測定し、その平均値を対照値とした。同時に、動脈路から採血し、カテコラミン (CA) 測定に供し、CA 濃度の対照値とした。

ついで、イソフルレンの吸入を開始し、吸入開始後15分・30分・60分・90分・120分、吸入中止後15分・30分・60分の各時点で、対照と同様に循環系パラメーターを測定し、動脈路から採血し、CA 測定に供するとともに、速やかに血中イソフルレン濃度を測定した。同時に、終末呼気中イソフルレン濃度も測定した。終末呼気ガスの採取は、気管内チューブに小孔をあけ、小孔に密着した外径 2 mm の三方活栓つきシリコンチューブを気管分岐部まで挿入しておき、ガラス注射器を用いて行った。

さらに、イソフルレン吸入開始後120分の時点で、各種測定及び採血を終えた後、100V・1回/秒の疼痛刺激を上顎犬歯に10回与え、30秒後に終末呼気中イソフルレン濃度・動脈圧・

表1 終末呼気中イソフルレン分析条件

Carrier:	Flow 1.2 (N ₂) 0.6 kg/cm ²
Column:	Column temperature 120°C Molecular sieve 5 A 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

表2 血中イソフルレン分析条件

Eluent:	0.1 M KH ₂ PO ₄ (pH 3.5) Acetonitril 70 ml/L Sodium 1-Octanesulfonate 200 mg/L EDTA 350 mg/L
Flow rate:	1.0 ml/min
Column:	chemcosorb 7-ODS-H φ 4.6 × 250
Range:	2 nA
Detector:	Amperometric Detector Appl Vol 780 mV Cell current 4 nA

心拍数・心拍出量・左心室 peak $dp/dt/IP$ を測定し、採血して血中イソフルレン濃度及び CA 測定に供した。そして、イソフルレン吸入を15分後に中止した。

終末呼気中イソフルレン濃度の測定には、ガスクロマトグラフ（島津製 GC-3BF）を用い、表1の条件により行った。

血中イソフルレン濃度の測定には、ガスクロマトグラフ（島津製 GC-6AM）を用い、山田ら¹⁴⁾の方法により行った。

血中 CA 測定用血液は、採血後ただちに EDTA・2Na 入りの試験管内でよく混和し、

血漿を分離，冷凍保存（-20℃）し，アドレナリンとノルアドレナリンの測定に供した．測定は，表2の条件により，高速液体クロマトグラフ（IRICA 製 LC-500 型）を用いて，アンペロメトリー法により行った．なお，試料の前処理は，矢尾¹⁵⁾の方法により行った．

循環系パラメーターの変化は，各々の対照値に対するパーセント変化率で示した．各データは，対照値との有意差は paired-t test により，各群間の有意差は Student-t test により統計学的に検討した． $P < 0.05$ を有意とした．

結 果

①終末呼気中イソフルレン濃度

表3・図1に示すごとくであった．

吸入開始後30分で，各群とも速やかに増加し，吸入120分後には，1.5%群，2.2%群，及び3%群で，各々1.36%，2.02%，2.65%となった．

吸入中止後15分には，各群とも速やかに減少し，以後漸減していった．

②血中イソフルレン濃度

表3・図2に示すごとくであった．

表3 終末呼気中イソフルレン濃度及び血中イソフルレン濃度の変化

	群	吸 入 中						吸 入 中 止 後		
		15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	刺激後 30 sec	15 min	30 min	60 min
終末呼気中 イソフルレン 濃度(%)	1.5%	0.96±0.02	1.26±0.03	1.31±0.04	1.34±0.04	1.36±0.04	1.35±0.06	0.21±0.02	0.08±0.01	0.02±0.01
	2.2%	1.53±0.03	1.92±0.04	1.94±0.05	1.98±0.07	2.02±0.07	2.02±0.09	0.39±0.03	0.18±0.01	0.08±0.01
	3%	2.19±0.05	2.53±0.07	2.57±0.09	2.60±0.08	2.65±0.07	2.66±0.07	0.51±0.03	0.29±0.02	0.12±0.01
血 中 イソフルレン 濃度(mg/dl)	1.5%	7.6 ±1.7	8.3 ±1.3	8.9 ±1.4	9.5 ±1.1	9.8 ±1.3	9.9 ±1.5	2.7 ±0.4	1.8 ±0.4	0.7 ±0.2
	2.2%	11.6±1.7	13.2±2.2	14.0±1.2	14.1±1.8	14.8±1.4	14.9±1.9	4.3 ±1.5	2.6 ±0.7	1.3 ±0.3
	3%	15.6±2.9	17.5±2.3	17.5±1.9	18.2±1.7	19.0±2.0	19.2±2.3	5.8 ±0.9	3.9 ±0.8	2.1 ±0.5

各群ともn=10で，数値は，平均値±SDを示す．

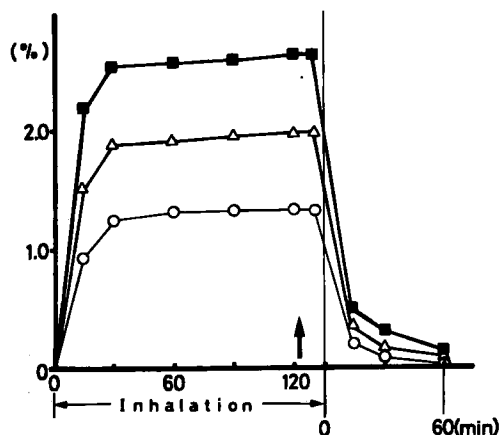


図1 終末呼気中イソフルレン濃度

○—○は1.5%群，△—△は2.2%群，
■—■は3%群の変化を示す．各群とも
n=10で，各点は平均値を示す．↑は疼痛
刺激を示す．

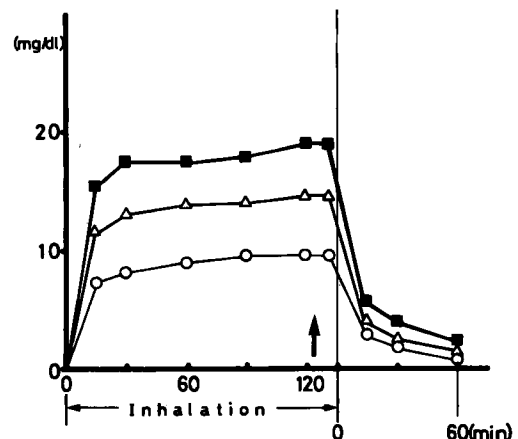


図2 血中イソフルレン濃度

○—○は1.5%群，△—△は2.2%群，
■—■は3%群の変化を示す．各群とも
n=10で，各点は平均値を示す．↑は疼痛
刺激を示す．

表4 循環系パラメーター及び血中カテコラミン濃度の変化

	群	対 照	吸 入						吸 入 中 止 後			
			15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	刺激後 30 sec	15 min	30 min	60 min	
MAP	1.5%	148±19 a	-43.7±13.3 ^{**}	-46.3±13.6 ^{**}	-48.0±15.0 ^{**}	-46.7±13.9 ^{**}	-45.8±15.9 ^{**}	-46.7±15.3 ^{**}	-2.1±21.0	+6.4±22.2	+13.7±18.9	
	2.2%	146±13 a	-55.2±8.6 ^{**}	-59.2±7.9 ^{**}	-60.5±8.1 ^{**}	-55.8±10.1 ^{**}	-56.2±9.0 ^{**}	-57.2±9.5 ^{**}	-12.6±17.1 [*]	-1.6±21.3	+8.7±18.5	
	3 %	159±16 a	-64.1±4.1 ^{**}	-69.2±4.0 ^{**}	-71.5±5.7 ^{**}	-68.2±7.2 ^{**}	-68.2±7.2 ^{**}	-68.1±7.5 ^{**}	-18.4±16.9 ^{**}	-9.4±14.1	+1.7±11.1	
HR	1.5%	190±10 b	-22.2±12.1 ^{**}	-26.7±10.6 ^{**}	-31.3±10.9 ^{**}	-33.6±10.5 ^{**}	-33.8±9.9 ^{**}	-33.5±9.2 ^{**}	-20.5±11.3 ^{**}	-20.5±11.3 ^{**}	-15.7±10.7 ^{**}	
	2.2%	187±32 b	-29.6±10.3 ^{**}	-33.5±11.2 ^{**}	-35.1±9.8 ^{**}	-35.4±11.0 ^{**}	-36.1±11.8 ^{**}	-36.7±11.7 ^{**}	-27.7±16.2 ^{**}	-22.6±14.0 ^{**}	-18.9±17.2 ^{**}	
	3 %	194±32 b	-29.0±10.2 ^{**}	-35.3±12.5 ^{**}	-39.2±13.2 ^{**}	-39.4±13.2 ^{**}	-39.9±13.1 ^{**}	-37.6±12.5 ^{**}	-29.7±15.6 ^{**}	-25.9±11.1 ^{**}	-21.8±9.1 ^{**}	
CI	1.5%	7.3±1.5 c	-25.5±20.7 ^{**}	-31.9±17.5 ^{**}	-32.8±12.6 ^{**}	-40.4±8.9 ^{**}	-42.0±11.9 ^{**}	-44.1±11.6 ^{**}	-28.7±17.4 ^{**}	-28.2±24.6 ^{**}	-33.1±21.7 ^{**}	
	2.2%	7.0±0.9 c	-31.5±14.6 ^{**}	-34.6±15.2 ^{**}	-41.4±12.8 ^{**}	-46.5±13.0 ^{**}	-49.8±10.9 ^{**}	-52.4±11.3 ^{**}	-32.0±18.0 ^{**}	-27.8±23.2 ^{**}	-37.4±23.0 ^{**}	
	3 %	7.3±1.2 c	-30.2±21.5 ^{**}	-42.8±21.5 ^{**}	-55.9±17.0 ^{**}	-58.4±17.2 ^{**}	-59.9±13.1 ^{**}	-58.7±15.4 ^{**}	-30.3±18.8 ^{**}	-26.5±21.4 ^{**}	-31.1±24.3 ^{**}	
LV peak dp/dt/IP	1.5%	85.4±17.4 d	-15.6±13.0 ^{**}	-26.2±11.3 ^{**}	-26.0±13.3 ^{**}	-28.4±14.6 ^{**}	-29.0±13.8 ^{**}	-27.9±15.2 ^{**}	-22.6±13.6 ^{**}	-21.2±16.5 ^{**}	-19.2±16.9 ^{**}	
	2.2%	80.0±11.2 d	-33.5±10.7 ^{**}	-41.9±10.1 ^{**}	-43.8±11.7 ^{**}	-44.3±12.3 ^{**}	-49.0±11.2 ^{**}	-46.7±10.2 ^{**}	-30.7±11.1 ^{**}	-29.3±12.7 ^{**}	-21.3±16.5 ^{**}	
	3 %	89.2±13.2 d	-49.6±13.0 ^{**}	-57.7±13.2 ^{**}	-62.6±14.5 ^{**}	-64.0±15.4 ^{**}	-63.6±13.4 ^{**}	-65.3±11.5 ^{**}	-42.3±9.7 ^{**}	-35.8±15.3 ^{**}	-28.6±17.2 ^{**}	
SVR	1.5%	3846±1145 e	-24.0±20.3 ^{**}	-21.0±24.2 ^{**}	-23.3±28.4 ^{**}	-11.2±28.9 ^{**}	-7.1±30.3 ^{**}	-8.1±32.0 ^{**}	+45.3±48.2 [*]	+65.0±62.3 [*]	+90.4±78.4 [*]	
	2.2%	4562±1097 e	-39.7±8.2 ^{**}	-43.6±10.4 ^{**}	-38.6±17.9 ^{**}	-23.3±23.7 ^{**}	-19.8±22.5 ^{**}	-18.4±23.1 [*]	+35.3±54.6 [*]	+43.1±45.9 [*]	+95.3±77.9 [*]	
	3 %	4063±712 e	-49.4±24.0 ^{**}	-48.9±22.9 ^{**}	-44.3±19.9 ^{**}	-31.0±26.3 ^{**}	-31.9±25.0 ^{**}	-33.8±29.1 ^{**}	+24.0±55.9 [*]	+30.9±50.0 [*]	+66.4±71.1 [*]	
AD 濃度 ng/ml	1.5%	0.67±0.15	0.33±0.15 ^{**}	0.29±0.10 ^{**}	0.26±0.11 ^{**}	0.22±0.08 ^{**}	0.18±0.05 ^{**}	0.34±0.17 ^{**}	0.75±0.50 ^{**}	1.17±0.89 ^{**}	1.49±0.74 ^{**}	
	2.2%	0.63±0.12	0.30±0.08 ^{**}	0.22±0.07 ^{**}	0.20±0.08 ^{**}	0.18±0.07 ^{**}	0.17±0.08 ^{**}	0.19±0.09 ^{**}	0.52±0.25 ^{**}	0.73±0.30 ^{**}	1.10±0.38 ^{**}	
	3 %	0.70±0.12	0.12±0.06 ^{**}	0.08±0.03 ^{**}	0.06±0.03 ^{**}	0.06±0.02 ^{**}	0.05±0.02 ^{**}	0.05±0.02 ^{**}	0.35±0.25 ^{**}	0.61±0.47 ^{**}	1.02±0.76 ^{**}	
NA 濃度 ng/ml	1.5%	0.55±0.15	0.31±0.13 ^{**}	0.29±0.10 ^{**}	0.27±0.10 ^{**}	0.24±0.05 ^{**}	0.24±0.06 ^{**}	0.38±0.09 ^{**}	0.43±0.12 ^{**}	0.48±0.13 ^{**}	0.51±0.16 ^{**}	
	2.2%	0.51±0.12	0.27±0.08 ^{**}	0.23±0.07 ^{**}	0.21±0.06 ^{**}	0.21±0.07 ^{**}	0.20±0.07 ^{**}	0.19±0.07 ^{**}	0.29±0.10 ^{**}	0.35±0.14 ^{**}	0.42±0.18 ^{**}	
	3 %	0.52±0.17	0.22±0.11 ^{**}	0.21±0.08 ^{**}	0.21±0.10 ^{**}	0.20±0.09 ^{**}	0.20±0.09 ^{**}	0.20±0.10 ^{**}	0.22±0.09 ^{**}	0.25±0.11 ^{**}	0.39±0.14 ^{**}	

(a: mmHg b: beats/min c: L/min/m² d: /sec e: dynes·sec·cm⁻⁵)

循環系パラメーターの数値は、対照値のみ実測値を示し、他は対照値を基準としたパーセント変化率を示す。
CA濃度の数値は、すべて実測値を示す。各群ともn=10で、数値は、平均値±SDを示す。MAP: 平均動脈圧, HR: 心拍数, CI: 心係数, LV peak dp/dt/IP: 左心室peak dp/dt/IP, SVR: 全末梢血管抵抗, AD濃度: アドレナリン濃度, NA濃度: ノルアドレナリン濃度 *P<0.05, **P<0.01 (対照値との比較)

*P<0.01 (120分値との比較)

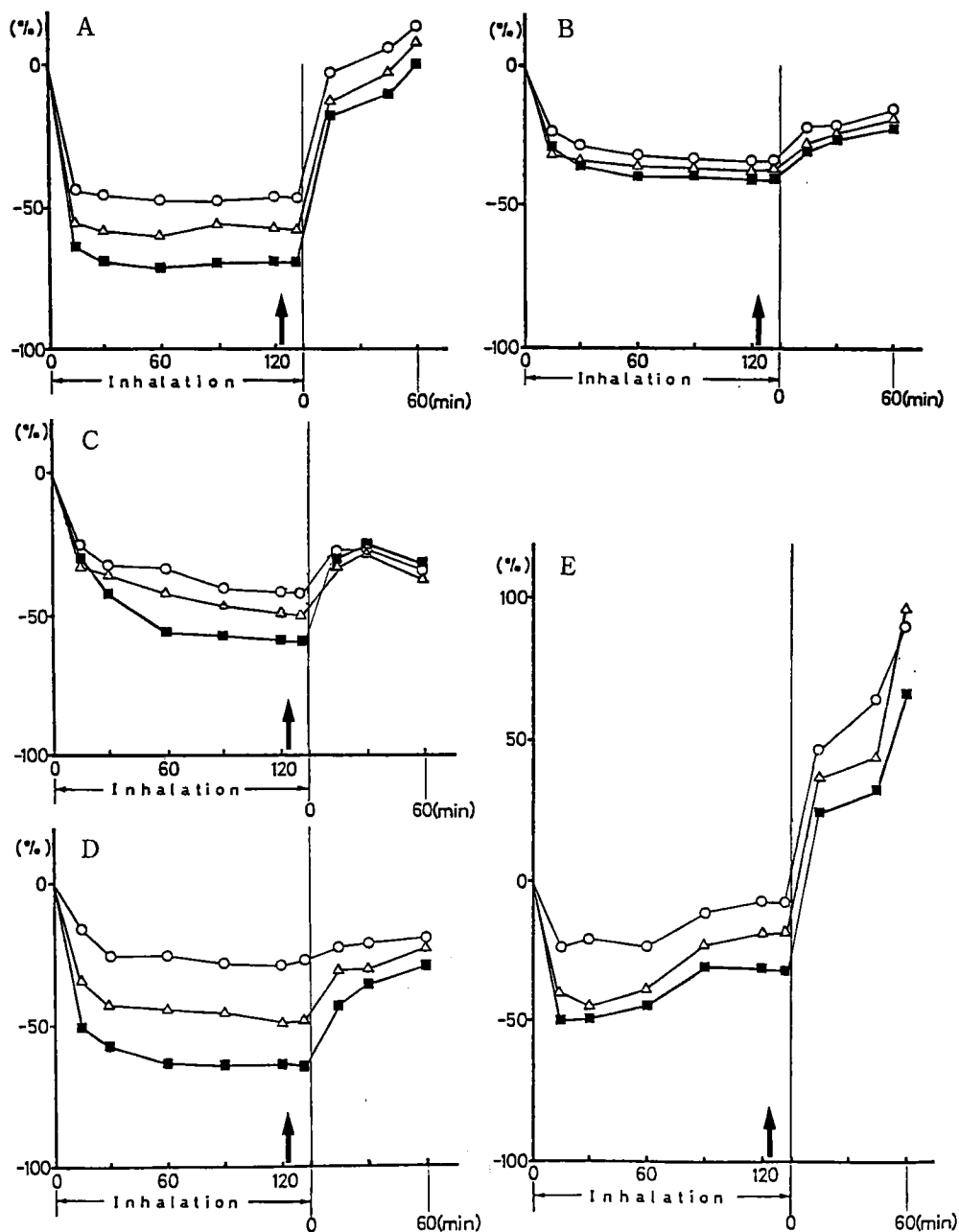


図3 循環系パラメーターのパーセント変化率

A: 平均動脈圧 B: 心拍数 C: 心係数 D: 左室 peak $dp/dt/IP$ E: 全末梢血管抵抗
○—○は1.5%群, △—△は2.2%群, ■—■は3%群の変化を示す。各群ともn=10で、各点は平均値を示す。↑は疼痛刺激を示す。

吸入開始後30分で、各群とも速やかに増加し、吸入120分後には、1.5%群、2.2%群、及び3%群で、各々9.8mg/dl、14.8mg/dl、19.0mg/dlとなった。

吸入中止後15分には、各群とも速やかに減少し、以後漸減していった。

③平均動脈圧 (MAP)

MAP の変化は、表4・図3に示すごとくで

あった。

吸入開始後15分で、各群とも対照値と比較して有意に減少し、吸入120分後には、1.5%群、2.2%群、及び3%群で、各々45.8%、56.2%、68.2%減少した。

吸入中止後、速やかに回復し、1.5%群では、15分後に、2.2%群及び3%群では30分後に、対照値との有意差を認めなくなった。

また、各群間で比較すると、吸入中においては、1.5%群と2.2%群間には90分以降有意差を認めなかったが、その他の群間には全時点で有意差を認めた。吸入中止後においては、いずれの群間にも有意差を認めなかった。(表5)

④心拍数 (HR)

HR の変化は、表4・図3に示すごとくであった。

吸入開始後15分で、各群とも対照値と比較して有意に減少し、吸入120分後には、1.5%群、2.2%群、及び3%群で、各々33.8%、36.1%、39.9%減少した。

吸入中止後、各群とも増加傾向があるものの、対照値と比較して有意に減少したままであった。

また、各群間で比較すると、吸入中及び吸入中止後において、いずれの群間にも有意差を認めなかった。(表5)

表5 各群間における循環系パラメーター及び血中カテコラミン濃度の有意差

		対 照	吸 入 中					吸 入 中 止 後		
			15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	15 min	30 min	60 min
MAP	1.5-2.2		▲	▲	▲					
	1.5-3		●	●	●	●	●			
	2.2-3		▲	●	●	●	●			
HR	1.5-2.2									
	1.5-3									
	2.2-3									
CI	1.5-2.2									
	1.5-3				●	▲	●			
	2.2-3									
LV peak dp/dt/IP	1.5-2.2		●	●	●	▲	●			
	1.5-3		●	●	●	●	●	●		
	2.2-3		▲	▲	●	●	▲	▲		
SVR	1.5-2.2		▲	▲						
	1.5-3		▲	▲						
	2.2-3									
AD 濃度	1.5-2.2									
	1.5-3		●	●	●	●	●	▲		
	2.2-3		●	●	●	●	●			
NA 濃度	1.5-2.2							▲		
	1.5-3							●	●	
	2.2-3									

▲ $P < 0.05$, ● $P < 0.01$

1.5-2.2, 1.5-3, 2.2-3は、各々1.5%群と2.2%群間、1.5%群と3%群間、2.2%群と3%群間を示す。

MAP: 平均動脈圧 HR: 心拍数 CI: 心係数 LV peak dp/dt/IP: 左心室 peak dp/dt/IP SVR: 全末梢血管抵抗 AD 濃度: アドレナリン濃度 NA 濃度: ノルアドレナリン濃度

⑤心係数 (CI)

CI の変化は、表 4・図 3 に示すごとくであった。

吸入開始後15分で、各群とも対照値と比較して有意に減少し、吸入120分後には、1.5%群、2.2%群、及び3%群で、各々42.0%、49.8%、59.9%減少した。

吸入中止後、各群とも回復傾向があるものの、対照値と比較して有意に減少したままであった。

また、各群間で比較すると、吸入中においては、1.5%群と3%群間には60分以降有意差を認めたが、その他の群間には全時点で有意差を認めなかった。吸入中止後においては、いずれの群間にも有意差を認めなかった。(表5)

⑥左心室 peak dp/dt/IP (LV peak dp/dt/IP)

LV peak dp/dt/IP の変化は、表 4・図 3 に示すごとくであった。

吸入開始後15分で、各群とも対照値と比較して有意に減少し、吸入120分後には、1.5%群、2.2%群、及び3%群で、各々29.0%、49.0%、63.6%減少した。

吸入中止後、各群とも、回復傾向があるものの、対照値と比較して有意に減少したままであった。

また、各群間で比較すると、吸入中においては、いずれの群間にも有意差を認めた。吸入中止後においては、15分後に1.5%群と3%群間及び2.2%群と3%群間には有意差を認めたが、その他の場合には有意差を認めなかった。(表5)

⑦全末梢血管抵抗 (SVR)

SVR の変化は、表 4・図 3 に示すごとくであった。

吸入開始後15分で、各群とも対照値と比較して有意に減少したが、吸入中徐々に増加し、90分後には1.5%群で有意差を認めなくなった。吸入120分後には、1.5%群、2.2%群、及び3%群で、各々7.1%、19.8%、31.9%減少した。

吸入中止後、各群とも増加傾向があり、15分後に1.5%群で、30分後に2.2%群で、60分後に3%群で、対照値と比較して有意に増加した。

また、各群間で比較すると、吸入中においては、1.5%群と2.2%群間及び1.5%群と3%群間には15分後と30分後に有意差を認めたが、その他の場合には有意差を認めなかった。吸入中止後においては、いずれの群間にも有意差を認めなかった。(表5)

⑧血中アドレナリン濃度 (AD 濃度)

AD 濃度の変化は、表 4・図 4 に示すごとく

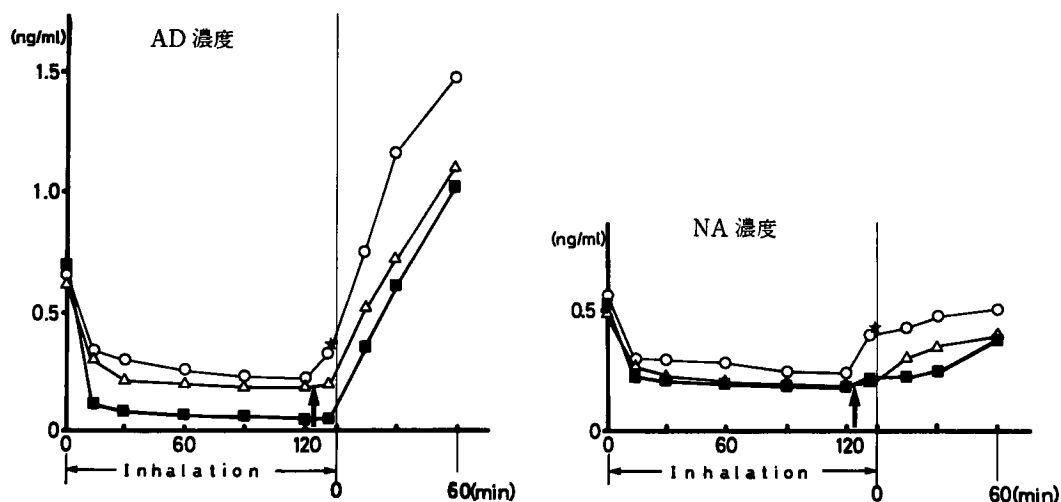


図 4 血中カテコラミン濃度

AD 濃度：アドレナリン濃度 NA 濃度：ノルアドレナリン濃度 ○—○は1.5%群、△—△は2.2%群、■—■は3%群の変化を示す。各群ともn=10で、各点は平均値を示す。↑は疼痛刺激を示す。★P<0.01 (120分値との比較)

表6. 循環系パラメーター, 血中イソフルレン濃度, 及び血中カテコラミン濃度間の相関係数

		吸入中	吸入中止後
MAP	I 濃度	-0.888	-0.461
	AD 濃度	0.853	0.208
	NA 濃度	0.703	0.220
HR	I 濃度	-0.726	-0.440
	AD 濃度	0.758	0.048
	NA 濃度	0.570	0.234
CI	I 濃度	-0.743	0.104
	AD 濃度	0.697	-0.103
	NA 濃度	0.540	-0.256
LV peak dp/dt/IP	I 濃度	-0.855	-0.364
	AD 濃度	0.759	0.156
	NA 濃度	0.611	0.420
SVR	I 濃度	-0.515	-0.355
	AD 濃度	0.481	0.164
	NA 濃度	0.421	0.350
I 濃度	AD 濃度	-0.864	-0.501
	NA 濃度	-0.687	-0.523

MAP: 平均動脈圧 HR: 心拍数 CI: 心係数 LV peak dp/dt/IP: 左心室 peak dp/dt/IP SVR: 全末梢血管抵抗 I 濃度: イソフルレン濃度 AD 濃度: アドレナリン濃度 NA 濃度: ノルアドレナリン濃度

であった。

吸入開始後15分で, 各群とも対照値と比較して有意に減少し, 吸入120分後には, 1.5%群, 2.2%群, 及び3%群で, 各々0.18 ng/ml, 0.17 ng/ml, 0.05 ng/mlとなった。

吸入中止後, 各群とも速やかに回復し, 60分後に1.5%群と2.2%群で, 対照値と比較して有意に増加した。

また, 各群間で比較すると, 吸入中においては, 1.5%群と3%群間及び2.2%群と3%群間に全時点で有意差を認めたが, 1.5%群と2.2%群間には全時点で有意差を認めなかった。吸入中止後においては, 15分後に1.5%群と3%群間に有意差を認めたが, その他の場合には有意差を認めなかった。(表5)

⑨血中ノルアドレナリン濃度 (NA 濃度)

NA 濃度の変化は, 表4・図4に示すごとく

であった。

吸入開始後15分で, 各群とも対照値と比較して有意に減少し, 吸入120分後には, 1.5%群, 2.2%群, 及び3%群で, 各々0.24 ng/ml, 0.20 ng/ml, 0.20 ng/mlとなった。

吸入中止後, 緩やかに回復し, 60分後に1.5%群と2.2%群で, 対照値との有意差を認めなくなった。

また, 各群間で比較すると, 吸入中においては, いずれの群間にも有意差を認めなかった。吸入中止後においては, 15分後に1.5%群と2.2%群間に有意差を認め, 15分後と30分後に1.5%群と3%群間に有意差を認めたが, その他の場合には有意差を認めなかった。(表5)

⑩疼痛刺激後の MAP, HR, CI, LV peak dp/dt/IP, SVR 及び血中 CA 濃度

表4・図3・図4に示すごとくであった。

吸入開始後120分値と比較すると, 各群とも, 循環系パラメーターの有意な変化は認められなかったが, 1.5%群における CA 濃度のみ有意に増加した。

⑪循環系パラメーター, 血中イソフルレン濃度, 及び血中 CA 濃度間の相関係数

表6に示すごとくであった。

考 察

イソフルレンは, 血液及び生体組織への溶解度が, 笑気を除く他の吸入麻酔薬に比較して小さいため, 体内への吸収・飽和・排出はより速やかであると考えられている¹⁶⁾。本研究においても, イソフルレンの吸入濃度 (Fi) と終末呼気中濃度 (Fe) の比 Fe/Fi は, 速やかに上昇し, 吸入開始後30分に1.5%群で84%, 2.2%群で87%, 3%群で84%となり, 吸入120分後には各々91%, 92%, 88%となった。吸入中止後60分には各々1.3%, 3.6%, 4.0%となった。Steffey ら¹⁷⁾によれば, 純酸素下における犬のイソフルレン 1MAC は, 1.28%である。したがって, 本研究においては, 吸入開始後30分以降, 1.5%群, 2.2%群, 及び3%群で各々1MAC, 1.5MAC, 2MAC の麻酔深度を維持していたことになる。イソフルレンの血中濃度は終末呼気中濃度によく比例して増減した。

1MAC の血中濃度は9.8mg/dlに, 1.5MAC の血中濃度は14.8mg/dlに, 2MAC の血中濃度は19.0mg/dlになった。

Stevens ら³⁾や Shimosato ら⁷⁾は, 健康成人に1MAC ~ 2MAC のイソフルレンを吸入させて, イソフルレンの循環動態に及ぼす影響について研究し, 以下の結果を報告している。すなわち, (1)心機能に有意な変化を認めない, (2)平均動脈圧・全末梢血管抵抗は濃度依存性に低下する, (3)代償的心拍数増加のため, 心拍出量の有意な減少を認めない。(1)(3)の結果は, イソフルレンの循環系に対する安全域がハロセンやエンフルレンに比較してより大きいことを示唆しており, このことは, ラットを対象とした研究によっても支持されている¹⁸⁾⁽¹⁹⁾。

しかし, Horan ら⁵⁾は, 犬を対象として, イソフルレンの吸入濃度を1.2%→2.4%→3%と上げていく時, 心拍出量に有意な変化を認めないが, 左心室 Max dp/dt に有意な減少を認め, 1.2%の時に比較して2.4%の時は21%減少し, 3%の時は38%減少すると報告している。Merin ら⁶⁾も, 犬を対象として, イソフルレン濃度を1MAC から2MAC に上げると, 左心室 Max dp/dt が52%減少し, 心拍出量も35%減少すると報告している。Saidman ら²⁰⁾も, 犬を対象として, 心拍出量はイソフルレン1MAC で38%減少し, 2MAC で51%減少すると報告している。

一方, in vitro の研究では, Kemmotsu ら²¹⁾の報告を始め, イソフルレンは濃度依存性に心機能を抑制するとされており, また Bosnjak ら²²⁾により, イソフルレンは洞房結節を抑制し陰性変時作用を有していると報告されている。

本研究においても, イソフルレン吸入中, 循環系パラメーターは濃度依存性に抑制され, 吸入120分後には, (1)平均動脈圧は, 1.5%群で45.8%の減少, 2.2%群で56.2%の減少, 3%群で68.2%の減少を示し, (2)心拍数は1.5%群で33.8%の減少, 2.2%群で36.1%の減少, 3%群で39.9%の減少を示し, (3)心係数は, 1.5%群で42.0%の減少, 2.2%群で49.8%の減少, 3%群で59.9%の減少を示し, (4)左心室 peak

dp/dt/IP は, 1.5%群で29.0%の減少, 2.2%群で49.0%の減少, 3%群で63.6%の減少を示し, (5)全末梢血管抵抗は, 1.5%群で7.1%の減少, 2.2%群で19.8%の減少, 3%群で31.9%の減少を示した。血中イソフルレン濃度と循環系パラメーターの相関関係を検討すると, 相関係数 γ は, 平均動脈圧では $\gamma = -0.888$, 心拍数では $\gamma = -0.726$, 心係数では $\gamma = -0.743$, 左心室 peak dp/dt/IP では $\gamma = -0.855$ と高い負の相関を示し, Merin ら⁶⁾や Saidman ら²⁰⁾の報告と同様の結果を得た。しかし, 全末梢血管抵抗は $\gamma = -0.515$ となり, 血中イソフルレン濃度との相関関係は低かった。

Stevens ら³⁾は, イソフルレン吸入中に心機能及び心拍出量に有意な変化を認めず, 心拍数が増加することの原因の一つとして, イソフルレンが β 受容体刺激作用を示すと考えた。しかし, Byles ら⁹⁾は, 1MAC ~ 2MAC のイソフルレン吸入中にカテコラミン濃度の有意な変化を認めなかったと報告し, Perry ら¹⁰⁾は, 1MAC のイソフルレン吸入中のカテコラミン濃度の有意な減少を報告している。Rolly ら¹¹⁾により, イソフルレン吸入中のカテコラミン濃度の有意な増加も報告されているが, 外科手術中の成績である。したがって, イソフルレンが交感神経-副腎系を介して β 受容体刺激作用を示すとは考えがたい。さらに, Stevens ら³⁾は, イソフルレン吸入中の皮膚及び筋肉の血流増加を指摘し, これもイソフルレンの β 受容体刺激作用によるものと考えたが, Sprague ら²³⁾は, in vitro の研究で否定的な結果を報告している。Seagard ら²⁴⁾は, Renal Sympathetic Nerve Activity を測定することにより, イソフルレンは交感神経系を抑制すると報告している。

本研究において, イソフルレンの循環動態に及ぼす影響の一因として, 交感神経-副腎系の役割をみるため, 動脈血中アドレナリン(AD)濃度とノルアドレナリン(NA)濃度を測定したが, いずれの群においてもイソフルレン吸入中はAD濃度, NA濃度ともに対照値と比較して有意に減少しており, 血中イソフルレン濃度との間の相関係数 γ は, AD濃度は $\gamma = -0.864$,

NA 濃度は $r = -0.687$ であり、高い負の相関を示した。AD 濃度と NA 濃度の変化に相違が認められるのは、AD は主に副腎髄質からの分泌に左右され、NA は主に末梢交感神経系の活動に左右されるためと思われた²⁵⁾。

本研究から、イソフルレンは循環系に抑制的に作用することが明らかになり、血中カテコラミン濃度の測定からその一因として交感神経-副腎系の抑制を考えることができる。ただし、吸入中止後において、3%群における NA 濃度を除いてカテコラミン濃度はすべて対照値またはそれ以上に回復しているにもかかわらず、循環系パラメーターの中で平均動脈圧のみ回復し、心拍数、心係数、及び左心室 peak dp/dt/IP はやや回復するものの、対照値に比較して有意に減少したままであることから、イソフルレンによる循環動態の抑制は、in vitro の研究にみられるような直接的な心臓の抑制に大きく起因していると考えられた。

イソフルレン吸入開始後120分に与えた疼痛刺激により、各群とも循環系パラメーターに有意な変化は認められないものの、1.5%群 (1MAC) のみにおいて血中カテコラミン濃度が有意に増加した。このことから、イソフルレン 1MAC の麻酔深度では、疼痛刺激により生じる求心性インパルス十分にブロックできないことが示唆された。すなわち、イソフルレン 1MAC ~ 1.5MAC の麻酔深度で麻酔を維持すべきと考えられた。イソフルレン血中濃度は、約10~15mg/dlを保てばよいと考えられた。なお、血中カテコラミン濃度の有意な増加にもかかわらず、循環系パラメーターに有意な増加が認められなかった理由として、循環系に影響を及ぼすにはある一定レベルのカテコラミン濃度が必要であり、本研究ではそのレベルまで達しなかったことが考えられた。

結 語

本研究は、吸入濃度により、1.5%群、2.2%群、3%群の3群に分けて、イソフルレンを犬に135分間吸入させ、吸入中及び吸入中止後60分間にわたって、イソフルレンの終末呼気中及び血中濃度を測定し、循環動態と血中カテコラ

ミン濃度との関連について調べた。さらに、吸入開始後120分に疼痛刺激を与え、循環動態と血中カテコラミン濃度に及ぼす影響を調べ、麻酔深度についても考察した。

本研究では、吸入開始後30分以降、1.5%群、2.2%群、3%群で、各々 1MAC、1.5MAC、2MAC の麻酔深度が維持可能であった。イソフルレンの血中濃度は、終末呼気中濃度によく比例して増減した。1MAC の血中濃度は9.8 mg/dl、1.5MAC の血中濃度は14.8mg/dl、2MAC の血中濃度は19.0mg/dlであった。

イソフルレン吸入中の血中イソフルレン濃度と循環動態との相関関係を検討すると、相関係数 r は、平均動脈圧で $r = -0.888$ 、心拍数で $r = -0.726$ 、心係数で $r = -0.743$ 、左心室 peak dp/dt/IP で $r = -0.855$ と高い負の相関を示した。しかし、全末梢血管抵抗では相関係数 $r = -0.515$ となり、血中イソフルレン濃度との相関関係は低かった。

イソフルレン吸入中の血中イソフルレン濃度と血中カテコラミン濃度との間の相関係数 r は、アドレナリン濃度で $r = -0.864$ 、ノルアドレナリン濃度で $r = -0.687$ となり、高い負の相関を示した。

本研究から、イソフルレンは循環動態を抑制することが明らかにされたが、血中カテコラミン濃度の測定から交感神経-副腎系の抑制がその一因と考えられた。ただし、吸入中止後血中カテコラミン濃度はほとんど回復したにもかかわらず、循環動態は平均動脈圧のみ回復し、心拍数、心係数、及び左心室 peak dp/dt/IP の回復は悪く、イソフルレンによる心筋抑制が吸入中止後も続いていたと考えられた。

イソフルレン吸入120分後の疼痛刺激により、各群とも循環動態に有意な変化を認めなかったが、1.5%群 (1MAC) のみにおいて血中カテコラミン濃度が有意に増加した。このことから、イソフルレン 1MAC の麻酔深度では、疼痛刺激により生じる求心性インパルスのブロックが十分でないことが示唆された。

稿を終えるにあたり、御懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜った岡山大学医学部麻酔・蘇生学教

室小坂二度見教授に深謝するとともに、同教室山田輝夫博士、平井康雄先生、および大下君江嬢に謝意を表します。

Forane® (Isoflurane) を提供していただいたダイナボット株式会社に謝意を表します。

文 献

1. Wade JG and Stevens WC: Isoflurane; An anesthetic for the eighties? *Anesth Analg* (1981) **60**, 666-682.
2. Eger EI II: Isoflurane; a review. *Anesthesiology* (1981) **55**, 559-576.
3. Stevens WC, Cromwell TH, Halsey MJ, Eger EI II, Shakespeare TF and Bahlman SH: The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology* (1971) **35**, 8-16.
4. Graves CL, McDermott RW and Bidwai A: Cardiovascular effects of isoflurane in surgical patients. *Anesthesiology* (1974) **41**, 486-489.
5. Horan BF, Prys-Roberts C, Roberts JG, Bennett MJ and Foëx P: Haemodynamic responses to isoflurane anaesthesia and hypovolaemia in the dog, and their modification by propranolol. *Br J Anaesth* (1977) **49**, 1179-1187.
6. Merin RG: Are the myocardial functional and metabolic effects of isoflurane really different from those of halothane and enflurane? *Anesthesiology* (1981) **55**, 398-408.
7. Shimamoto S, Carter JG, Kemmotsu O and Takahashi T: Cardiocirculatory effects of prolonged administration of isoflurane in normocarbic human volunteers. *Acta Anaesth Scand* (1982) **26**, 27-30.
8. Ganong WF: Review of Medical Physiology 12th. Lange Medical Publications, Los Altos (1986) chapter 20, 31.
9. Byles PH, Dobkin AB, Ferguson JH and Levy AA: Forane (Compound 469); Cross-over comparison with enflurane (Ethrane), halothane, and methoxyflurane in dogs. *Can Anaesth Soc J* (1971) **18**, 376-386.
10. Perry LB, Van Dyke RA and Theye RA: Sympathoadrenal and hemodynamic effects of isoflurane, halothane and cyclopropane in dogs. *Anesthesiology* (1974) **40**, 465-470.
11. Rolly G, Versichelen L and Moerman E: Cardiovascular, metabolic and hormonal changes during isoflurane N₂O anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* (1984) **1**, 327-334.
12. Patterson RE, Kent BB, and Peirce EC II: A comparison of empiric contractile indices in intact dogs. *Cardiology* (1972) **57**, 277-294.
13. Dubois EF: Basal metabolism in health and disease. Lea and Febiger, Philadelphia (1936)
14. 山田輝夫, 小坂 誠, 片山 浩, 瀬戸甲蔵, 飯島義雄, 板野義太郎, 西本雅彦, 塩飽善友, 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 (Ⅲ) - 血中溶解イソフルレン濃度の直接測定法 - 麻酔 (1982) **31**, 1225-1232.
15. 矢尾尚武: 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. 岡山医学会雑誌 (1984) **96**, 711-721.
16. Eger EI II: Isoflurane (Forane) A Compendium and Reference. Anaquest, Madison Wisconsin (1985) pp15-25.
17. Steffey EP and Howland D Jr: Isoflurane potency in the dog and cat. *Am J Vet Res* (1977) **38**, 1833-1836.
18. Wolfson B, Hetrick WD, Lake CL and Siker ES: Anesthetic indices-further data. *Anesthesiology*

- (1978) **48**, 187-190.
19. Kissin I, Morgan PL and Smith LR: Comparison of isoflurane and halothane safety margins in rats. *Anesthesiology* (1983 b) **58**, 556-561.
 20. Saidman LJ and Trousdale FR: Isoflurane does not inhibit hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Anesthesiology* (1982) **57**, A 472.
 21. Kemmotsu O, Hashimoto Y and Shimosato S: Inotropic effects of isoflurane on mechanics of contraction in isolated cat papillary muscles from normal and failing hearts. *Anesthesiology* (1973) **39**, 470-477.
 22. Bosnjak ZJ and Kampine JP: Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on the SA node. *Anesthesiology* (1983) **58**, 314-321.
 23. Sprague DH, Yang JC and Ngai SH: Effects of isoflurane and halothane on contractility and the cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate system in the rat aorta. *Anesthesiology* (1974) **40**, 162-167.
 24. Seagard JL, Hopp FA, Bosnjak ZJ, Osborn JL and Kampine JP: Sympathetic efferent nerve activity in conscious and isoflurane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* (1984) **61**, 266-270.
 25. Halter JB, Pflug AE and Porte D Jr: Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. *J Clin Endocrinol Metab* (1977) **45**, 936-944.

Effects of isoflurane anesthesia on circulation dynamics and blood catecholamine concentrations

Shigehiro SAKANO

Department of Anesthesiology, Resuscitology,

Okayama University Medical School, Okayama

(Director: Prof. F. Kosaka)

In the present study, dogs were administered isoflurane at 3 concentrations, 1.5%, 2.2% and 3%, for 135 min. The end-tidal concentrations and blood concentrations of isoflurane were determined, and the relation between circulation dynamics and blood catecholamine concentrations was examined. In addition, the effect of a pain stimulation, given 120 min. after starting the inhalation, on the circulation dynamics and blood catecholamine concentrations was investigated. From 30 min. after the inhalation was begun, the anesthetic depth was maintained at 1MAC, 1.5MAC and 2MAC at the isoflurane inhalation concentrations of 1.5%, 2.2% and 3%, respectively. The blood isoflurane concentrations changed proportionally with the end-tidal concentrations: 9.8 mg/dl at 1MAC, 14.8 mg/dl at 1.5MAC and 19.0 mg/dl at 2MAC. The correlations between the blood isoflurane concentrations during inhalation and several parameters of circulatory dynamics were highly negative. The correlation coefficients were $\gamma = -0.888$ (mean arterial pressure), $\gamma = -0.726$ (heart rate), $\gamma = -0.743$ (cardiac index) and $\gamma = -0.855$ (left ventricular peak dp/dt/IP). On the other hand, the correlation between the blood isoflurane concentrations and the systemic vascular resistance was low ($\gamma = -0.515$). Highly negative correlations were found between the blood isoflurane concentrations during inhalation and the blood catecholamine concentrations: adrenaline, $\gamma = -0.864$; noradrenaline, $\gamma = -0.687$. The results of the present study indicate that isoflurane suppresses the circulatory dynamics, and that this suppression is due in part to the suppression of the sympathetic nervous system and adrenal system, as indicated by the blood catecholamine levels. However, while the catecholamine levels recovered after termination of the inhalation, none of the parameters of circulatory dynamics returned to pre-inhalation levels except the mean arterial pressure. The recovery of the heart rate, cardiac index and left ventricular peak dp/dt/IP was poor, indicating that myocardial suppression due to isoflurane continued even after anesthesia was discontinued. The pain stimulation given 120 min into the inhalation period did not lead to any significant changes in the circulatory dynamics in any group, but it did cause a significant rise in the blood catecholamine concentration in the 1.5% (1MAC) group. This result indicates that the 1MAC isoflurane anesthesia is not deep enough to block the centripetal impulse resulting from the stimulation.