

原 著

麻酔開胸犬の対照状態と血漿カテコールアミン濃度

斎藤隆雄* 太田憲宏** 神山有史*
 坂田正策*** 高田和子* 土井敏彦***
 山田泰史*** 中原俊之*** 篠原祥三*
 北畑 洋* 玉西利範*

実験動物のどのような状態がいわゆる対照として適切かについては議論が多い^{1)~4)}。

全身麻酔下に開胸，各種プローブ，カテーテルを取りつけ，全身状態が落ちついたところを対照として薬剤投与や各種操作の影響を見る方法は，問題があるとされながらも今なお血行動態の研究に多用されている．問題点のひとつは開胸手術の侵襲に対して，質，量とも適当な麻酔が必ずしも行われていないためか，個体によっては甚だしい循環過働状態が見られることである．

われわれは麻酔開胸犬の対照状態研究の一環として，血漿カテコールアミン濃度を測定し，麻酔法や血行状態との関連を検討したので報告する．

方 法

冠循環観察の目的で開胸，左冠動脈幹，大動脈起始部に電磁血流計プローブを装着，右外頸静脈から冠静脈洞へ採血用カテーテル，右大腿動脈および腋窩動脈から各1本の Millar 社製 MI-KRO-TIP PC 370 型トランスデューサをそれぞれ上行大動脈および左心室に，左大腿動脈および同静脈経由下大静脈に採血用カテーテル，右大腿動脈に静注用カテーテルを挿入した状態の雑種成犬20頭（体重 12.5±2.4 kg）を対象にした．

サイアミラル 300~500 mg を静注，気管内挿管後 SCC 40~60 mg を筋注，非再呼吸法で笑気

一ハロセン麻酔（笑気対酸素：1対1，ハロセン1%）を行い，これを麻酔法のベースにした．すなわち，GOF 単独（I群，n=8），GOF にモルヒネ 20 mg 静注を併用（II群，n=6），GOF にブプレノルフィン 0.2 mg 静注を併用（III群，n=6）の3群に分けて観察した．麻酔開始後，手術操作およびプローブ装着，カテーテル挿入を終了，血行動態や血中カテコールアミン濃度の測定を行うまでに平均2~3時間を要した．

血液ガスを定期的に測定して換気を適正に保つようにした．

カテコールアミン測定用の血液は麻酔導入後開胸手術前には大腿静脈から，開胸後は大腿動脈から採取し，EDTA 添加後直ちに冷却遠沈して血漿を分離した後 -20°C に冷凍保存，2~3日以内に解凍，遊離型カテコールアミン濃度を測定した．血漿カテコールアミン濃度の測定には島津製カテコールアミン測定システム（HPLC-THI 法）を用いた．回収率70%，変動係数7~8%，最小測定感度 10~15 pg/ml であった．

2組の平均値の有意差の有無は t 検定で判定した．

成 績

麻酔導入後開胸前に測定した心拍数は 107±6 (mean±SE, 以下同様)，大腿静脈血エピネフリン濃度 (Ev と略) 33±22 pg/ml，ノルエピネフリン濃度 (NEv と略) 149±42 pg/ml であった．

開胸してプローブやカテーテルを装着した後で

*徳島大学医学部麻酔学教室

** " 救急部

*** " 手術部

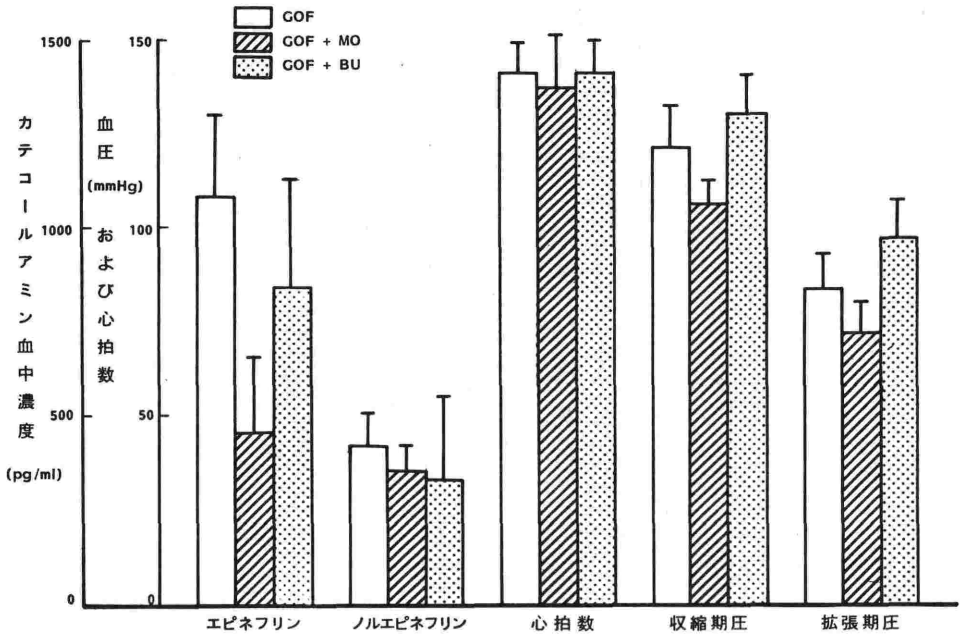


図1 麻酔方法ごとの動脈血カテコールアミン濃度、血圧、心拍数 (mean ± SEM)
 GOF : n=8
 GOF+Mo (Morphine) : n=6
 GOF+Bu (Buprenorphine) : n=6
 いずれのパラメータについても群間の有意差はなかった。

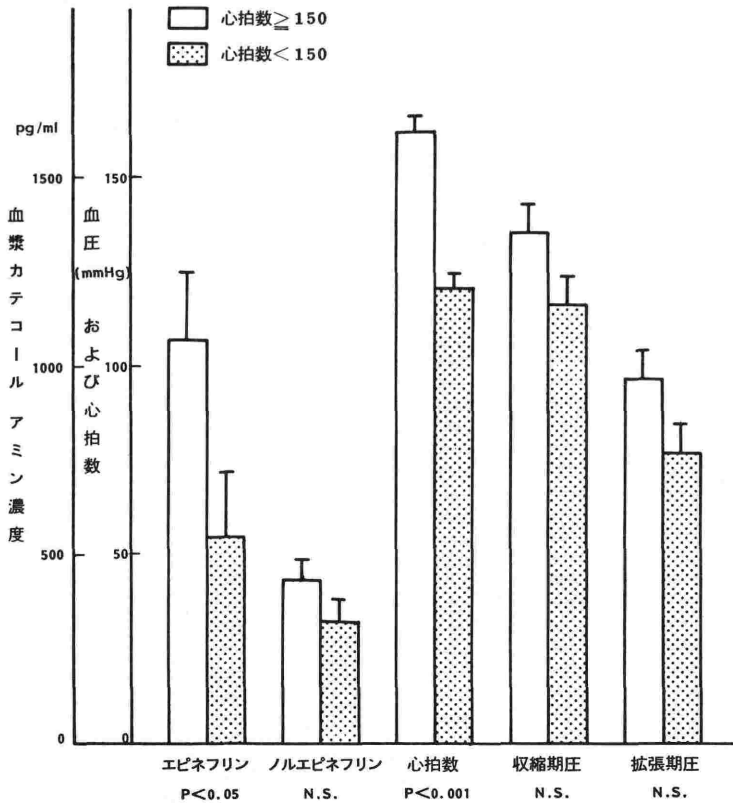


図2 心拍数150以上と下の2群子についての血中カテコールアミン濃度、血圧、心拍数各群とも n=10

は、全例の平均で、心拍数 140 ± 5 (開胸前にくらべて有意の増加, $p < 0.05$), 収縮期圧 125 ± 6 mmHg, 拡張期圧 86 ± 6 mmHg, 大動脈血流量 1.23 ± 0.21 l/min, 左冠血流量 51.3 ± 8.8 ml/min, LV dp/dt max 1511 ± 136 mmHg/sec であった。

動脈血カテコールアミン濃度はエピネフリン (以下 Ea と略) 793 ± 140 pg/ml, ノルエピネフリン (NEa と略) 373 ± 40 pg/ml であった。静脈血と動脈血の差はあるが、手術前にくらべていずれも有意に高かった ($p < 0.001$ および $p < 0.05$)。

血行動態および血漿 Ea, NEa について各群間に若干差があるように見えたが、統計的な有意差はどのパラメータについても見られなかった。

図1は各群ごとの血圧、心拍数、動脈血カテコールアミン濃度である。Ea が平均値ではⅠ群 (GOF 単独) で最も高く、Ⅲ群 (GOF+ブプレノルフィン) がこれに次ぎ、Ⅱ群 (GOF+モルヒネ) で最も低かったが、有意差はなかった。NEa, 心拍数、収縮期圧、拡張期圧については各群間に

大差はなかった。

麻酔法の如何を問わず、全例を心拍数 150 以上の群 ($n=10$) と以下の群 ($n=10$) とに分けてみると、図2のように Ea については心拍数の多いグループで高く (1068 ± 183 pg/ml), 少ないグループで低く (544 ± 177 pg/ml), 両群間には有意差が見られた ($p < 0.05$)。

NEa については心拍数150以上の群で 434 ± 54 pg/ml, 以下の群で 317 ± 63 pg/ml だったが、有意差はなかった。心拍数の多い個体では血圧も高いとの印象を受けたが、群間の有意差は証明できなかった。

動脈血カテコールアミン濃度 (Ea, NEa) と血行動態各パラメータとの相関を調べたところ、心拍数と Ea ($r = +0.54, p < 0.02$), 心拍数と NEa ($r = +0.52, p < 0.02$) の間に有意の相関が見られたが、他のパラメータとカテコールアミン濃度との間に有意の相関は成立しなかった。

各個体の心拍数を横軸に、Ea を縦軸にとってみたのが図3で、回帰直線 $Y = 10X - 1180$ が得

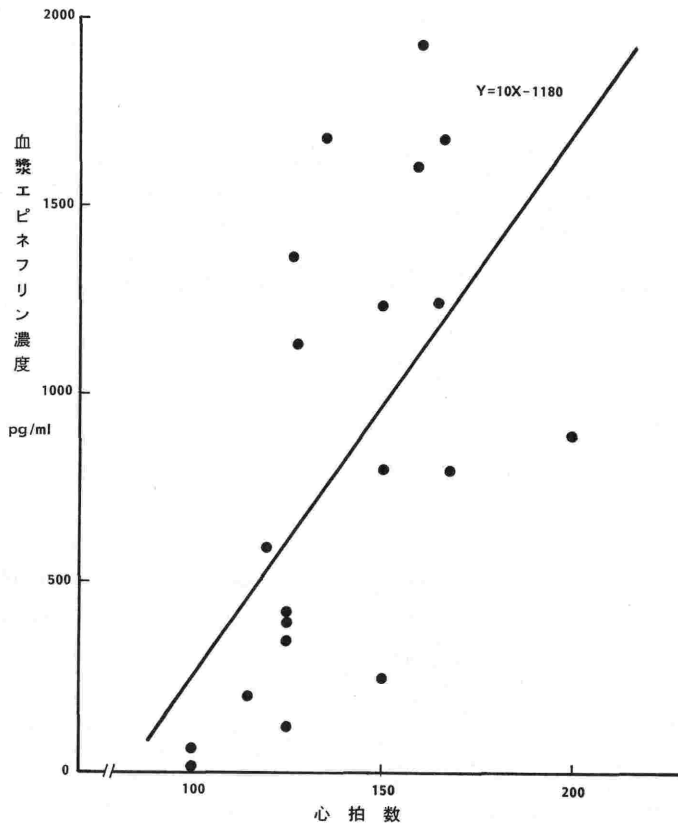


図3 心拍数と血漿エピネフリン濃度との関係

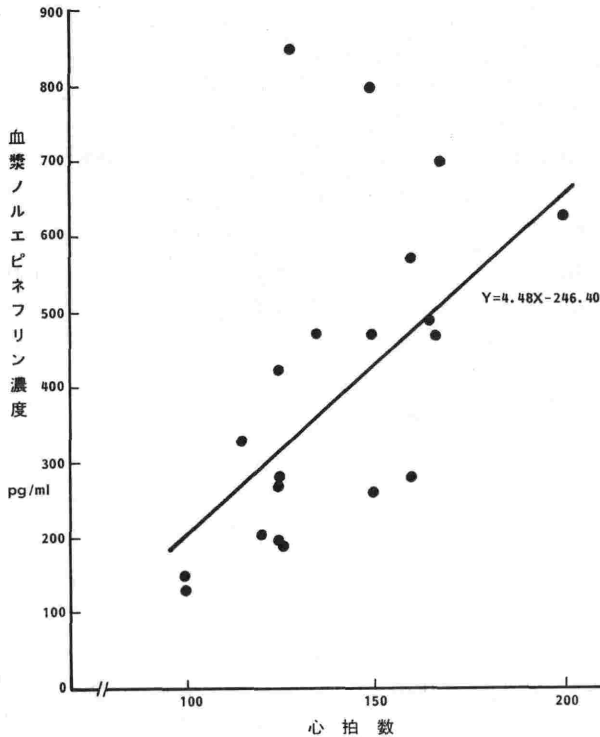


図4 心拍数と血漿ノルエピネフリン濃度との関係

られた。また、心拍数と NEa の関係は図4のよう
で、回帰直線 $Y=4.48X-246.40$ が得られた。

考 案

成犬の無麻酔安静時心拍数については90~120⁵⁾, 83±3⁶⁾, 82±4⁸⁾などの記載があるが、われわれの経験でもよく飼いなされた無麻酔安静時のイヌでは心音聴診、末梢動脈触診などで100前後の心拍数を得ることが多い。また、麻酔導入後手術刺激が加わる前には107±6の心拍数を得たわけである。開胸後140±5という心拍数は正常安静時についての諸報告および麻酔下手術前についてのわれわれの得た値よりもはるかに多い。

血圧が開胸後も125±6/86±6 mmHgというわれわれの成績は、無麻酔犬での120±2/74±2 mmHgという成績⁶⁾と大差がない。他のパラメータも多少活動的な側にはあるが、特に hyperdynamic ということはない。開胸後の循環諸量のうち心拍数だけがきわだった増加を示したことは興味ぶかい。頻脈の影響を反映して RPP (収縮期圧×心拍数)は125×140=17,500となった。

ペントバルビタルのように迷走神経遮断作用

のある麻酔薬では、手術刺激とは無関係に薬剤自身の作用で著明に心拍数が増加するが⁵⁾⁶⁾、われわれの成績では、サイアミラル導入 GOF および鎮痛薬併用 GOF 麻酔のもと手術刺激が加わらない状態では、無麻酔安静犬と大差のない心拍数であった。

よく訓練されたイヌの安静時血漿カテコールアミン濃度は、たとえば本学薬理学教室の成績では Ev: 103.2±9.6 pg/ml, NEv: 239.3±26.6 pg/ml (n=22) という。ヒトとイヌとの間に大差はないとされている。また、プローブ慢性理込犬の無麻酔安静時 Ea: 78±11 pg/ml, NEa 104±7 pg/ml, 心拍数82±4という報告もある⁸⁾。いずれも radioenzymatic method による測定成績である。radioenzymatic method にくらべて高速液体クロマトグラフィ (THI 法) では測定値が20~30%程度低く出る傾向があることを考慮すると、われわれの得た麻酔後手術前値 Ev: 33±22 pg/ml, NEv: 149±42 pg/ml は無麻酔時よりやや低目ということであろう。

Joyce ら⁹⁾¹⁰⁾は GOF 麻酔は血漿ノルエピネフリンを増加させるが、サイオベンタル導入後笑

気やハロセンを吸入させた場合には増加させないことを臨床例で観察した。radioenzymatic method で $Ev: 24 \pm 3 \text{ pg/ml}$, $NEv: 268 \pm 48 \text{ pg/ml}$ が、サイオペンタル導入後ハロセンを16分吸入させた後の値として報告されている¹⁰⁾。

開胸してプローブやカテーテル類を取りつけた状態で、血中カテコールアミン濃度が麻酔だけの状態にくらべて全例平均で有意かつ著明に高かった原因は、加えられた開胸という大きな侵襲に対して麻酔が質、量ともに不十分だったことにあると考えてよからう。侵襲に対する交感神経副腎系の反応は流血中のカテコールアミン濃度によく反映されるが⁷⁾、われわれの「対照状態」では交感神経副腎系の活動が増大していたわけである。

本研究で興味ぶかかったのは、心拍数や血中カテコールアミン濃度の変動の程度が麻酔方法の差にはあまり影響されず、むしろ個体差の方が大きかったことである。そして注目されたのが心拍数と血中カテコールアミン濃度との関係である。既述のように、心拍数と Ea 、心拍数と NEa の間に有意の正相関が成立し、回帰直線が引けたのである(図3, 4)。ここでこの相関を強調するつもりはない。受けた印象から言えば、とくに図3で著明のように、心拍数が125~130を越えた状態のイヌでは血漿エピネフリン濃度が甚だ高い場合があることが目につく。程度は軽いがノルエピネフリンにも同様の傾向が見られる。心拍数がこのレベル以上だった個体では開胸、プローブ装着、カテ挿入などの侵襲に対して、麻酔が質、量両面で不十分だった疑いが濃い。

血中カテコールアミン濃度上昇は生体にどんな影響を及ぼすだろうか。Silverberg ら¹¹⁾はヒトにノルエピネフリンの定速静注を5段階の投与速度で行った場合、血漿ノルエピネフリン濃度が1500~2000 pg/ml に達するまでは血行動態、代謝両面に見るべき変化は起きなかったとした。Joyce ら⁹⁾の臨床例の報告でも、ノルエピネフリン濃度が $497 \pm 74 \text{ pg/ml}$ から $953 \pm 126 \text{ pg/ml}$ に上昇しても血圧、心拍数は変化しなかったという。これに対して、エピネフリンは50~100 pg/ml で心拍数を増し、75~125 pg/ml で収縮期圧上昇、血中グリセロール増加を、150~200 pg/ml で血糖、乳酸、 β -hydroxybutyrate などの増加、拡張期圧上昇を起こし、400 pg/ml ではインスリン分泌を

抑制すると言われる¹²⁾。

本研究では代謝面の検討を行わなかったので推測の域を出ないが、開胸後 $Ea: 793 \pm 140 \text{ pg/ml}$, $NEa: 373 \pm 40 \text{ pg/ml}$ という成績は、種属差を一応考えerとしても、代謝への大きな影響が出ていたと考えなければなるまい。心拍数が手術前より30%も増加した状態は背後にある代謝面での変化とともに、対照として望ましい状態とは思われない。侵襲に対して、質、量ともその個体が必要とする麻酔を行う必要がある。麻酔が適切であるか否かを知るひとつの指標が心拍数である。とくに心拍数に影響する薬剤を使用しない限り、心拍数120以下、できれば100前後というのが開胸麻酔犬の「おちついた状態」というみでの対照状態としては望ましい。われわれの成績では、心拍数100~120でありながら血漿カテコールアミンが異常高値を示した例はなかった。

なお、血漿ノルエピネフリン濃度と心拍数の間に正相関が見られたというわれわれの成績が一見 Silverberg らの報告¹¹⁾と矛盾するかのようだが、われわれの実験例では血漿エピネフリン濃度が高かった個体はノルエピネフリン濃度も高値を示したことが、見かけ上の正相関を作り出したものと判断された。

結 語

笑気-ハロセン麻酔(GOF)またはこれに鎮痛薬を併用した全身麻酔下に開胸し、冠・体循環観察に必要なプローブ、カテーテル類を装着した状態の成犬20頭について、血漿カテコールアミン濃度を測定し、血行動態との関連を調べた。

麻酔導入後手術前にくらべて、開胸、機器装着後には心拍数増加および血漿遊離カテコールアミン濃度の有意の上昇が見られた。カテコールアミンの中ではエピネフリンの上昇が著しく($33 \pm 22 \rightarrow 793 \pm 140 \text{ pg/ml}$, $p < 0.001$)、ノルエピネフリンの上昇はエピネフリンほど顕著ではなかった($149 \pm 42 \rightarrow 373 \pm 40 \text{ pg/ml}$, $p < 0.05$)。

GOF 単独、或いはこれにモルヒネ 1~2 mg/kg またはブレンオルフィン 10~20 $\mu\text{g/kg}$ を併用した麻酔では開胸手術に対して必ずしも適切な麻酔深度は得られなかった。また、麻酔深度不足の程度には個体差が大きく、麻酔方法による反応の有意差は見られなかった。

心拍数と血漿エピネフリン濃度, 心拍数と血漿ノルエピネフリン濃度との間には有意の正相関が見られた。

心拍数 125~130 以上では血漿カテコールアミン, とくにエピネフリン濃度が異常に高い例が多く, 対照として望ましい状態とは考えられなかった。心拍数 120 以下ではこのような個体が少なかったことから, 開胸後も心拍数が 120 以下, できれば 100 前後になるような麻酔深度を選択することが望ましいと思われた。

但し, 心拍数に強く影響する薬剤を使用している場合には, 心拍数は麻酔深度適否の指標にはなりにくい。

本論文の要旨は第21回日本麻酔学会中国四国地方会で発表した。

文 献

- 1) 今井昭一: 動物実験と麻酔, 循環制御 2: 216~221, 1981.
- 2) 岡崎亀義: 対照値としての心筋内血流分布, 循環制御 2: 222~227, 1981.
- 3) 高折益彦: 覚醒下動物実験は必要か, 循環制御 2: 228~232, 1981.
- 4) 肥川義雄: 動物実験のコントロールに関する考察, 各麻酔下でのイヌの循環状態を指標にして, 循環制

- 御 2: 233~239, 1981.
- 5) 澤崎 坦: 比較心臓学, 39頁, 朝倉書店, 東京, 1980.
- 6) Ueno, A. and Nonaka, K.: Sodium pentobarbital anesthesia in the experimental cardiovascular study: An application of an instrumented conscious dog, Japanese J. Pharmacol. 29: suppl. 28p. 1979.
- 7) Cryer, P.E.: Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system, New Engl. J. Med. 303: 436-444, 1980.
- 8) Halter, J.B., Kelley, K.O. and Gould, K.A.: Cardiac uptake and secretion of catecholamines during adrenergic stimulation in vivo, Am. J. Physiol. 243: E52-E58, 1982.
- 9) Joyce, J.T., Roizen, M.F., Gerson, J.I., Grobceker, H., Eger, E.I. II and Forbes, A.R.: Induction of anesthesia with halothane increases plasma norepinephrine concentrations, Anesthesiology 56: 286-290, 1982.
- 10) Joyce, J.T., Roizen, M.F. and Eger, E.I., II: Effect of thiopental induction on sympathetic activity, Anesthesiology 59: 19-22, 1983.
- 11) Silverberg, A.B., Shah, S.D., Haymond, M.W. and Cryer, P.E.: Norepinephrine: hormone and neurotransmitter in man, Am. J. Physiol. 234: E252-E256, 1978.
- 12) Clutter, W.E., Bier, D.M., Shah, S.D. and Cryer, P.E.: Epinephrine: plasma metabolic clearance rates and physiologic thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man, J. Clin. Invest. 66: 94-101, 1980.

Sympathoadrenal Response to Thoractomy in The Anesthetized Dog

Takao Saito, Norihiro Ohta, Arifumi Kohyama, Seisaku Sakata,
Kazuko Takada, Toshihiko Doi, Yasuhito Yamada, Toshiyuki Nakahara,
Shozo Shinohara, Hiroshi Kitahata and Toshinori Tamanishi

Department of Anesthesiology Tokushima University school of Medicine, Tokushima

Changes in plasma catecholamine concentrations were observed in twenty acutely thoractomized dogs, and related to their own circulatory responses in the study.

Anesthesia was induced with 300-500 mg of intravenous thiamylal and maintained with inhalation of halothane and nitrous oxide (GOF).

Either 20 mg of morphine or 0.2 mg of buprenorphine was given intravenously for two groups consist of six animals, respectively (groups II and III), while with the remaining eight anesthesia was maintained by GOF alone (group I).

Heart rate, plasma epinephrine as well as norepinephrine concentrations rose markedly

and significantly by thoracotomy under anesthesia. The hyperdynamic state of the circulation seemed closely correlated with plasma catecholamine concentrations, especially that of epinephrine. The increase in sympathoadrenal activity seemed to be roughly estimated by counting heart rate, even without measuring catecholamine concentrations.

The responses varied with individual animals,

and probably because of this variation, difference in anesthesia did not produce significant differences in circulatory as well as sympathoadrenal responses to thoracotomy in the study.

Appropriate "depth" of anesthesia for each animal, both in quality and quantity, seemed necessary to provide an adequate basal status in acutely thoracotomized dogs under anesthesia.

Key Words: plasma catecholamines, thoracotomy, basal status

* * * * *