

## 原 著

イソフルランによる低血圧麻酔が内分泌、  
代謝系に及ぼす影響

—セボフルランとの比較—

小堀正雄\*, 細山田明義\*

## 要 旨

ASA 分類 I 度の鼓室形成術を対象に揮発性麻酔薬により収縮期血圧80~90 mmHg を目標とする低血圧麻酔を行い、内分泌、代謝系に及ぼす影響をイソフルラン (GOI 群)、セボフルラン (GOS 群) で比較検討した。その結果、両群とも低血圧麻酔中の血漿エピネフリン値、コルチゾール値は減少したが、ノルエピネフリン値は増加した。また、血中乳酸値、血糖値、遊離脂肪酸も低血圧麻酔中に増加し、両群間に差が認められなかった。しかし、低血圧維持は GOS 群では17例中 8 例でセボフルラン濃度を5.0%としても目標血圧に達しなかったが、GOI 群は全例可能であり低血圧麻酔が容易であった。

## はじめに

低血圧麻酔は術中出血量軽減や術野確保により手術操作を容易にするなどを目的とし、臨床上有用である。今回、イソフルラン深麻酔による低血圧麻酔を行った際の内分泌、代謝系に及ぼす影響をセボフルラン深麻酔と比較検討したので報告する。

## 方 法

対象は ASA 分類 I 度の鼓室形成術18症例の予定手術とした。患者に対しては、今回の麻酔方法について十分説明し、その同意を得た。前投薬は

手術室入室の30分前にアトロピン0.5 mg, ヒドロキシジン50 mgを筋注した。麻酔方法はチオペンタール  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , サクシニルコリン  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  で導入挿管し、維持は67%笑気に吸入麻酔薬を加えて行った。吸入麻酔薬の種類により GOI 群はイソフルランで、GOS 群はセボフルランで麻酔を行った。気管内挿管後の術中換気は日本光電社製呼気炭酸ガスモニターで  $33 \pm 5 \text{ mmHg}$  で調節呼吸とした。術中の低血圧維持は両群とも麻酔深度を調節して収縮期血圧80~90 mmHg を目標とした。低血圧中止後は収縮期血圧100~110 mmHg を目標に麻酔深度を調節した。術前輸液は行わず、術中輸液は生理食塩水の  $5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$  で維持した。

測定時期：手術室入室後、局麻下で22ゲージ動脈ラインを確保し動脈圧測定および採血路とした。測定は麻酔導入前で循環動態が安定した時点に対照 ( $S_0$ ) とし、術中低血圧維持30分後 ( $S_1$ )、60分後 ( $S_2$ )、低血圧中止30分後 ( $S_3$ ) の4点で行った。

測定項目： $S_0 \sim S_3$  で心拍数、血圧、血中乳酸値、ピルビン酸値、血糖値、遊離脂肪酸、血漿エピネフリン値、ノルエピネフリン値、コルチゾール値を測定し、血中乳酸・ピルビン酸比 (L/p) を求めた。

測定方法：乳酸は乳酸オキシダーゼによる酵素法、ピルビン酸はピルビン酸オキシダーゼによる酵素法、血糖は酵素法 (Glu-DH 法) により測定した。遊離脂肪酸は酵素法で測定した。血漿エピネフリン、ノルエピネフリン、コルチゾールは高速液体クロマトグラフィー法で測定した。

\*昭和大学医学部麻酔学教室

統計学的処理は両群とも S<sub>0</sub>に対する paired t-test で, 両群間は unpaired t-test で行い, P < 0.05 のとき有意と判定した.

**結 果**

当初, 全対象は GOI 群 9 例, GOS 群 17 例の 26 症例であったが, GOS 群中 8 例は目標とする低血圧レベルに達しなかった. GOS 群では残りの 9 例について検討したため, 各群の対象は 9 症例となった. 各群の平均年齢, 身長, 体重は GOI 群 46.9 ± 16.9 歳, 155.5 ± 9.5 cm, 55.3 ± 4.9 kg, GOS 群 49.1 ± 15.5 歳, 159.6 ± 10.7 cm, 56.5 ± 14.5 kg (mean ± SD) で群間に有意差は認められなかった. また, 術中出血量は全例 50 ml 以下であったため輸血を行った症例はなかった.

1. 循環動態 (表 1)

(a) 心拍数 (HR): GOI 群は S<sub>0</sub> に比べて S<sub>1</sub> 119%, S<sub>2</sub> 111% と上昇傾向を示したが有意な変化は認められなかった. GOS 群は S<sub>1</sub> 120%, S<sub>2</sub> 114% と有意に上昇したが, 両群とも変化率では同程度を示した.

(b) 収縮期血圧 (SAP): GOI 群は S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub> で GOS 群は S<sub>1</sub>~S<sub>3</sub> で有意に低下した.

(c) 拡張期血圧 (DAP): 両群とも S<sub>1</sub>~S<sub>3</sub> の全経過で有意に低下した.

2. 内分泌系の変化 (表 2)

(a) 血漿エピネフリン値 (EP): 両群とも S<sub>1</sub>~S<sub>3</sub> の全経過で有意に減少した.

(b) 血漿ノルエピネフリン値 (NEP): GOI 群は S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub> で有意に増加した. GOS 群は S<sub>1</sub> で有意に増加したが, S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> は有意な変化は認められなかった.

(c) 血漿コルチゾール値: 両群とも S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub> で有意に減少した.

3. 代謝系の変化 (表 3)

(a) 血中乳酸値: 両群とも S<sub>1</sub>~S<sub>3</sub> の全経過で有意に増加し, 同程度の変化であった.

(b) 血中ピルビン酸値: GOI 群の S<sub>3</sub> で有意に増加したが両群とも低血圧中 (S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>) では有意な変化は認められなかった.

(c) 血中乳酸・ピルビン酸比 (L/p): 両群とも S<sub>1</sub>~S<sub>3</sub> の全経過で有意に上昇した.

表 1 循環動態

		S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>
心拍数	GOI	86 ± 4	101 ± 7	95 ± 7	92 ± 5
	GOS	78 ± 3	93 ± 4**	88 ± 4**	80 ± 4
収縮期血圧	GOI	142 ± 7	81 ± 2**	82 ± 1**	105 ± 6
	GOS	134 ± 6	88 ± 1**	83 ± 2**	105 ± 3**
拡張期血圧	GOI	83 ± 3	41 ± 2**	43 ± 2**	58 ± 4**
	GOS	78 ± 5	52 ± 3**	48 ± 3**	61 ± 3**

心拍数 (beat · min<sup>-1</sup>), 収縮期血圧 (mmHg), 拡張期血圧 (mmHg) (mean ± SE)  
 \*\*: P < 0.01 (S<sub>0</sub> に対して)

表 2 内分泌系の変化

		S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>
エピネフリン	GOI	127 ± 29	44 ± 5*	24 ± 3*	29 ± 6**
	GOS	122 ± 24	50 ± 12**	42 ± 12**	33 ± 6*
ノルエピネフリン	GOI	258 ± 41	426 ± 29**	334 ± 44*	277 ± 58
	GOS	216 ± 23	365 ± 43*	272 ± 50	243 ± 55
コルチゾール	GOI	5.3 ± 1.2	11.9 ± 1.0**	9.8 ± 0.9**	10.0 ± 1.2
	GOS	14.1 ± 1.5	9.4 ± 1.1**	8.7 ± 1.5**	9.9 ± 1.9

エピネフリン (pg · ml<sup>-1</sup>), ノルエピネフリン (pg · ml<sup>-1</sup>), コルチゾール (μg · dl<sup>-1</sup>) (mean ± SE)  
 \*\*: P < 0.05, P < 0.01 (S<sub>0</sub> に対して)

表3 代謝系の変化

		S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>
乳酸	GOI	8.7±0.7	20.3±1.9**	21.4±3.0**	21.5±2.9**
	GOS	9.0±0.8	17.5±1.0**	19.4±1.8**	19.4±1.9**
ピルビン酸	GOI	0.51±0.03	0.66±0.07	0.75±0.10	0.86±0.12*
	GOS	0.55±0.07	0.50±0.05	0.65±0.09	0.70±0.10
乳酸・ピルビン酸比	GOI	17.5±1.6	32.5±2.2**	28.6±1.9**	25.7±1.8*
	GOS	17.9±2.1	36.6±2.3**	31.5±2.0**	29.8±2.2**
血糖	GOI	103±4	133±8**	123±8*	114±8
	GOS	102±3	117±4**	114±3**	105±3
遊離脂肪酸	GOI	0.56±0.07	0.91±0.06**	0.79±0.06	0.85±0.06*
	GOS	0.60±0.04	1.10±0.06**	0.99±0.08**	0.98±0.08**

乳酸(mg·dl<sup>-1</sup>), ピルビン酸(mg·dl<sup>-1</sup>), 血糖(mg·dl<sup>-1</sup>), 遊離脂肪酸(mEq·l<sup>-1</sup>)

(mean±SE)

\*: P<0.05, \*\*: P<0.01(S<sub>0</sub>に対して)

- (d) 血糖値 (BS): 両群とも S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>で有意な増加を示した。  
 (e) 遊離脂肪酸 (NEFA): GOI 群は S<sub>1</sub>, S<sub>3</sub>で, GOS 群は S<sub>1</sub>~S<sub>3</sub>で有意に増加した。

## 考 案

低血圧麻酔を吸入麻酔薬単独で行うと麻酔深度に応じて心抑制が高まる可能性があるため, 各種の血圧降下薬の併用が一般的である。しかし, トリメタファン (TMP) はタキフィラキシスやヒスタミン遊離作用があり<sup>1)</sup>, ニトログリセリン (TNG) でも肺シャント率上昇の可能性があるため<sup>2)</sup>, 血圧降下薬にも一長一短がある。また, 低血圧維持を血圧降下薬で行うと麻酔深度の把握が難しく, 著者らは血圧降下薬の種類によって同じ麻酔深度でも代謝系に及ぼす影響が異なることを報告した<sup>3)</sup>。今回, ハロタンなど従来の吸入麻酔薬に比べ心抑制が比較的軽度と言われているイソフルランを用いて低血圧麻酔を行った際, 内分泌・代謝系に及ぼす影響を検討し, セボフルランと比較した。

本研究の結果, 低血圧中の心拍数は GOS 群で有意に増加し, GOI 群では有意な変化は認められなかった。しかし, 両群間には有意差は認められなかった。イソフルランはハロタンに比べ血圧低下に対する圧受容体反射の抑制は軽度で, β刺激作用も加わるため頻脈傾向を示すとの報告がある<sup>4)</sup>。しかし, 本研究のように低血圧維持のため麻酔深度を深めれば, 生体の反射機構は当然抑制さ

れ, 直接心筋抑制作用も加わるため心拍数は一定の傾向を示すとは限らず, 麻酔深度との関係が重要と考えられる。本研究で低血圧維持が容易であったのは GOI 群で, 低血圧中のイソフルラン吸入濃度は 1.5~3.0 範囲であり, 大部分の症例は 2.0% 以下でも低血圧維持が可能であった。一方, GOS 群では, セボフルラン吸入濃度を最高 5.0% としても 17 例中 8 例で目標とする低血圧維持が困難であったためこの研究から除外した。GOS 群の 9 例全例が低血圧維持のため 4.0% 以上のセボフルラン吸入濃度を必要とした。吸入麻酔薬の中でもイソフルランは他に比べ, 速やかに目標血圧に到達することが報告されている<sup>5)</sup>。これはイソフルランの β 刺激作用と血管平滑筋直接作用による強力な末梢血管拡張作用によると報告されている<sup>6)</sup>。また, 低血圧麻酔中の心拍出量はイソフルランが他の吸入麻酔薬に比べ圧受容体反射の抑制が軽度であるため<sup>4)</sup>, 比較的維持されやすく, セボフルランも類似した薬理効果が報告されている<sup>6,7)</sup>。しかし, 本研究では GOI 群のほうが GOS 群より低血圧維持は容易であった。

一般に低血圧麻酔中の心仕事量は減少しているものの, 同時に冠灌流圧も低下するために心筋血流量減少が危惧される。ハロタンによる低血圧麻酔は生体の酸素消費量減少という利点がある反面, 心拍出量減少, 心筋血流量減少など不利な点も多い<sup>8)</sup>。一方, イソフルランはハロタンに比べ心抑制は軽度で<sup>9)</sup>, セボフルランも同程度と考えられているため低血圧麻酔には有利である。一方, 平

均血圧 50 mmHg の高度な低血圧状態ではイソフルランはセボフルランより脳血流、心筋血流の点で有利であると報告されている<sup>7)</sup>。また、セボフルランの吸入濃度が 3.0% 以上では心拍出量が有意に減少したとの報告もあり<sup>10)</sup>、本研究のように低血圧維持のために 4.0% 以上の高濃度が必要な場合には問題となる。イソフルラン麻酔では、同一 MAC なら笑気を併用したほうが心筋血流に有利であるとの報告もある<sup>11)</sup>。臨床では、イソフルラン麻酔を行う時には本研究と同様に笑気を併用することが多く、イソフルランの安全性がさらに拡大すると考えられた。ところが、イソフルランの強力な血管拡張作用が虚血領域の心筋血流を健常部にシフトさせる可能性(冠盗血現象)も指摘されており<sup>12,13)</sup>、イソフルランによる低血圧麻酔を行う際にも十分なモニタリングが必須であると思われた。

本研究で低血圧中の内分泌変化を検討したところ、両群とも EP 減少、NEP 増加、コルチゾール減少を示し、群間では差が認められなかった。一般にイソフルラン低血圧麻酔中の内分泌変化は NEP 増加、EP 増加～不変、血漿レニン活性(PRA)増加、血漿アルドステロン(ALD)増加の報告が多く<sup>5,14)</sup>、生体の反応性が保たれていると結論づけられている。また、低血圧中も心拍出量が保たれやすいため<sup>15,16)</sup>、重要臓器の血流保持に有利であると考えられた。本研究の GOI 群は低血圧維持が容易であったが、少量のフェンタニールを併用すると血中カテコラミン値が安定することが報告されており<sup>17,18)</sup>、イソフルラン低血圧麻酔を行う際、過度な深麻酔を回避できる可能性もあり臨床的応用が期待される。一般に、イソフルラン、セボフルラン麻酔中のコルチゾール値は術中増加するとの報告があるが<sup>19,20)</sup>、これらはいずれも開腹術症例であり、本研究の鼓室形成術症例とは手術侵襲が異なるため一様には比較できない。さらに本研究では麻酔深度を深めて低血圧状態を維持したため両群のコルチゾール値が低下したことから吸入麻酔薬単独による低血圧麻酔には必要以上の麻酔深度の問題は常に残るものと思われる。

乳酸は嫌氣的解糖の終末代謝産物であり TCA サイクルや糖新生の基質として利用されている。術中では末梢組織血流が低下し嫌氣的解糖が亢進

した場合や肝血流の著明な減少があると血中乳酸値は増加する。一方、L/P は細胞内の酸化還元状態をある程度反映し、末梢組織循環不全や細胞内基質代謝異常により増加すると考えられている。本研究の結果、両群とも低血圧中の血中乳酸値、L/P は有意に増加し、群間では有意差が認められなかった。この増加は、両群とも低血圧中 NEP の増加による末梢組織での酸素消費量増加、嫌氣的代謝亢進によるものと考えられた。しかし、血中乳酸値などの増加は著者らが以前報告した各種全身麻酔法による増加の程度とほぼ同じであった<sup>21)</sup>。吸入麻酔薬の中でもイソフルランは選択的に肝動脈血流を増加させることが報告されており<sup>22~24)</sup>、肝血流に対して有利と思われる。しかし、高度な低血圧状態では肝血流減少が著明となることが報告されている<sup>25)</sup>。

術中の高血糖状態はカテコラミン、コルチゾールなど抗インスリンホルモン分泌による糖利用の低下、インスリン分泌抑制、交感神経刺激による肝臓の糖新生、放出の増加などによる。イソフルランにはカテコラミン増加作用<sup>14,16)</sup>や直接 $\beta$ 刺激作用<sup>4,6,19)</sup>があるため、GOI 群のほうが GOS 群より高血糖になることを予想したが、両群間では差が認められなかった。NEFA は脂質が分解すると増加し、術前から糖質が補給されていない飢餓状態や手術侵襲によって血中カテコラミン値やコルチゾール値増加によって糖利用が低下した場合に生じる。ところが、本研究の低血圧中の内分泌変化では両群とも NEP は増加したものの EP、コルチゾール値は有意に減少したことや、術前から術中にかけて糖質が補給されていなかったことから、両群とも NEFA が増加したのは軽度の飢餓が生じている可能性があった。いずれにせよ、本研究の代謝系・内分泌系に及ぼす影響では、GOI 群、GOS 群の両群間で差は認められなかった。

## ま と め

低血圧麻酔を GOI 群、GOS 群で比較したところ内分泌・代謝系に及ぼす影響は両群でほとんど差が認められなかった。しかし、GOI 群は全例低血圧維持は容易であったが、GOS 群は 17 例中 8 例で低血圧維持が困難であった。

## 文 献

- 1) 渡辺 敏:最新麻酔科学(上巻),低血圧麻酔(稲田豊ほか編)克誠堂,東京,1984,pp762-779
- 2) 奥 史郎:心臓・血管麻酔ハンドブック,心臓麻酔に使用する薬剤(奥村福一郎編)南江堂,東京,1985,pp26-48
- 3) 小堀正雄,信太賢治,細山田明義:低血圧麻酔中の麻酔深度が代謝系に及ぼす影響—トリメタファンとニトログリセリンの比較検討一.循環制御 13:469-475,1992
- 4) Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins E, et al: Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 60:173-176, 1984
- 5) Bernard JM, Pinaud M, Maquin-Mavier I, et al: Hypotensive anesthesia with isoflurane and enflurane during total hip replacement: A comparative study of catecholamine and renin angiotensin responses. *Anesth Analg* 69:467-472, 1989
- 6) 重松俊之,宮沢典子,日山敦子ほか:麻酔導入時におけるイソフルレンの循環動態に与える影響—ハロセン,エンフルレンとの比較検討一.麻酔 41:1244-1249,1992
- 7) Conzen PF, Vollmar B, Habazettl H, et al: Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. *Anesth Analg* 74:79-88, 1992
- 8) 和田裕治,飯島一彦,米沢利英:ハロセン麻酔下におけるニトログリセリン低血圧麻酔の各種臓器血流に及ぼす影響.麻酔 34:1208-1215,1985
- 9) 武田昭平,稲田 豊,中溝玲恵ほか:ハロセンとイソフルレンによる低血圧麻酔の血行動態に及ぼす影響.循環制御 12:483-489,1991
- 10) 古谷幸雄,三浦芳則,野村 実ほか:セボフルレン麻酔の循環動態に及ぼす影響.臨床麻酔 14:473-476,1990
- 11) Lundeen G, Manohar M, Parks C: Systemic distribution of blood flow in swine while awake and during 1.0 and 1.5 MAC isoflurane anesthesia with and without 50% nitrous oxide. *Anesth Analg* 62:499-512, 1983
- 12) Charles WB, Joseph LR, Alan L, et al: Isoflurane induced coronary steal in a canine model of chronic coronary occlusion. *Anesthesiology* 66:280-292, 1987
- 13) Hans JP, Pierre F: Isoflurane causes regional myocardial dysfunction in dogs with critical coronary artery stenosis. *Anesthesiology* 66:293-300, 1987
- 14) 池田東美明,世良田和幸,武田昭平ほか:イソフルレン深麻酔の内分泌系への影響.昭医会誌 53:376-382,1993
- 15) Bishay EG, Fukunaga AF, Echiverri E, et al: Cardiovascular effects of prolonged isoflurane induced hypotension. *Anesth Analg* 63:S187, 1984
- 16) 水嶋雅子,剣持 修,横田 祥ほか:広汎子宮全摘術に対するイソフルレンによる低血圧麻酔.循環制御 8:385-391,1987
- 17) Bernard JM, Pinaud M, Macquin-Mavier I, et al: Impact of surgical stress on the haemodynamic profile of isoflurane-induced hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand* 32:248-252, 1988
- 18) Macnab MSP, Manninen PH, Lam AM, et al: The stress response to induced hypotension for cerebral aneurysm surgery: a comparison of two hypotensive techniques. *Can J Anaesth* 35:111-115, 1988
- 19) 坪 敏仁,飯田 司,工藤 剛ほか:イソフルレン麻酔の糖代謝に及ぼす影響—ハロセン麻酔との比較一.麻酔 36:732-736,1987
- 20) 村川徳昭,坪 敏仁,小笠原英治ほか:セボフルレン麻酔下における開腹術侵襲の血漿コルチゾール濃度に及ぼす影響—消化器外科手術と婦人科手術との比較一.麻酔 39:723-727,1990
- 21) 小堀正雄,細山田明義,深沢克方ほか:各種麻酔法の代謝系に及ぼす影響—GOF麻酔,GO+ケタミン麻酔,GOF+硬膜外麻酔一.麻酔 41:721-726,1992
- 22) Gelman S, Fowler KC, Smith LR: Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesthesiology* 61:726-730, 1984
- 23) Conzen PF, Hobbhahn J, Goetz AE, et al: Splanchnic oxygen consumption and hepatic surface oxygen tensions during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 69:643-651, 1988
- 24) Nöldge GFE, Priebe H-J, Kopp K-H, et al: Differences in effects of isoflurane and enflurane on splanchnic oxygenation and hepatic metabolism in the pig. *Anesth Analg* 71:258-267, 1990
- 25) Gelman S, Dillard E, Bradley EL: Hepatic circulation during surgical stress and anesthesia with halothane, isoflurane, or fentanyl. *Anesth Analg* 66:936-943, 1987

## Influence of Hypotensive Anesthesia Using Isoflurane on Endocrine—metabolic Functions — A Comparison with Sevoflurane —

Masao Kobori, Akiyoshi Hosoyamada

Department of Anesthesiology, School of Medicine, Showa University,  
Tokyo, Japan

In the present study, we determined the influences of hypotensive anesthesia using nitrous oxide—oxygen— isoflurane anesthesia (GOI) and nitrous oxide— oxygen— sevoflurane anesthesia (GOS) on functions of the circulatory and the endocrine—metabolic systems. Systolic blood pressure was maintained of between 80 and 90mmHg. In all of the cases GOI anesthesia (GOI— group) hypotensive state could easily be maintained, while in about half of the cases anesthetized with GOS (GOS—group) it was difficult to maintain the hypotensive state. No significant increase in heart rate was noted in GOI group during hypotensive anesthesia, while a significant

increase in heart rate was obtained in GOS group. Serum epinephrine decreased in both groups, while serum norepinephrine and cortisol levels increased similarly for both groups during hypotensive anesthesia. Lactic acid and L/P increased significantly in both groups. Blood glucose and non—esterified fatty acid increased significantly during hypotensive anesthesia in both groups.

There was no difference in endocrine—metabolic functions under induced hypotensive anesthesia between GOI and GOS groups. However, the hypotensive state could be maintained more easily in GOI group than in GOS group.

**Key words :** Hypotensive anesthesia, Isoflurane, Sevoflurane, Endocrinic function, Metabolic function

(Circ Cont 16 : 514~519, 1995)