

原著

TNG, PGE₁低血圧麻酔時の頭蓋内環境変化の検討

水間謙三*, 川村隆枝**, 岡田一敏**, 岡田 弘**,
秋山潤根**, 涌澤玲児**, 榎本威志*

要 旨

頭蓋内環境への低血圧麻酔の影響を検討する目的で、ハロタン、笑気麻酔イヌに、静注用ニトログリセリン (TNG) またはプロスタグランディン E₁ (PGE₁) を持続静注し、平均血圧を1/3および1/2低下させ、局所脳皮質血流量 (rCBF)、頭蓋内圧 (ICP) と局所脳酸素飽和度 (rSO₂) を測定した。その結果、両群とも rCBF は変化せず、自己調節機構は保たれていた。しかし、TNG 低血圧では ICP と rSO₂ は同時に上昇したが、ICP は20分以内に回復したものの rSO₂ は高値を維持した。PGE₁ 低血圧では rSO₂ は変化せず、ICP は低下した。これらの結果には、降圧薬の頭蓋内血管に対する作用が異なるためと、ICP 変化に対する静脈容積や脳脊髄液などの代償作用が関与している可能性が推察された。

はじめに

低血圧の限界は意識下健康成人の主要臓器の自己調節機構が抑制される60 mmHg の平均血圧とされている。しかし、全身麻酔下では麻酔薬、換気条件や降圧薬により影響を受け、臓器血流分布が変化するため、低血圧の安全限界は変化する¹⁾。

そこで、本研究では頭蓋内環境に対する低血圧麻酔の影響を検討する目的で、雑種イヌで笑気・酸素・ハロタン (GOF) 麻酔下に、静注用ニトログリセリン (TNG) またはプロスタグランディン E₁ (PGE₁) により、平均血圧を1/3および1/2低下させた時の頭蓋内圧、脳皮質血流量と局所脳酸素飽和度を測定したので報告する。

研究方法

1) 対象と麻酔方法

雑種イヌ (体重: 9.5±1.6 kg) を TNG 群 (体重: 9.6±1.7 kg) と PGE₁ 群 (体重: 9.1±2.2 kg) に分け、各々15頭ずつを対象とした。

両群とも麻酔導入後、気管内挿管を行ない、パシクロニウム 4 mg 投与下に、人工呼吸器 (アコマ社: AR300) に接続し、66% 笑気、33% 酸素、1% ハロタン (DATEX 社: CAPNOMAC を用い、吸入濃度を維持した) を吸入させ、PaCO₂ が30~40 mmHg になるよう呼吸条件を設定し、以後固定した。輸液量は乳酸加リンゲル液と各降圧薬を合わせ10 ml/kg・hr を輸液ポンプ (日本光電社: TFV-1100) にて投与し、体温は37℃に保った。各測定項目に応じた器材を装着し、BE を重炭酸ソーダーにて補正後、実験を開始した。

2) 測定項目と方法

(1) 平均動脈圧 (mAP (mmHg)): 股動脈よりカテーテルを腹部大動脈まで挿入し、トランスデューサー (日本光電: AP-641G) を用い、多用途監視装置 (日本光電: RMP-6008) に接続し、レクチコダ (日本光電: RJC-4124) にて記録した。

(2) 血液ガス: 血液ガス測定装置 (RADIO-METER: ABL2) にて測定した。

(3) 心係数 (CI (l/m/m²)): 肺動脈に挿入した5 F の熱希釈式バルーンカテーテルにて心拍出量を測定した。

(4) 頭蓋内圧 (ICP (mmHg)): プレッシャーモニター420システム (Camino 社) を用い、左側頭蓋骨内に圧測定用トランスデューサーを固定し、測定記録した。

*岩手医科大学医学部薬理学教室

**同 麻酔学教室

(5)局所脳皮質血流量 (rCBF (ml/100 g/min)) : 水素クリアランス法による電解式組織血流量計 (RBF-2) を用い、左側頭蓋骨に孔を開け、針型 2 本電極 (BE-ND) を硬膜下脳皮質に刺入後、電解式組織血流量計用データ解析装置 (BDA-1-2) にて解析した (いずれもバイオメディカルサイエンス社製)。

(6)局所脳酸素飽和度 (rSO₂(%)) : INVOS-3100 cerebral oximeter (Somanetic 社) を用い、センサを麻酔イヌの剃毛した右頭蓋骨半側に接着固定し、10秒毎に測定記録した。

3) 測定時期

麻酔導入後、呼吸循環動態が安定した時を低血圧前とし、各パラメータを測定した (対照値)。その後に対照値の平均血圧の2/3の値を1時間維持後 (1/3低血圧)、更に平均血圧を対照値の1/2の値に低下させてから1時間維持後 (1/2低血圧) の計3回計測した。統計学的処理には、Student paired t-test により行い、対照値と比較し P < 0.05を有意とした。

結 果

PaCO₂, PaO₂や CI は実験中、両群とも対照値に比し変化なかった。(表1, 図1)

1) ICP (mmHg) について

薬剤投与直後では TNG 群は15例中14例に有意な上昇が見られた (17 ± 7, P < 0.05)。最高 ICP は103 ± 146秒間持続し、20 ± 7分後に回復した。PGE₁群は有意ではないものの投与直後に15例中7例に一過性の ICP 上昇があったが、短時間に対照値へ回復した。TNG 群の1/3, 1/2低血圧はいずれも11 ± 5で、対照値 (11 ± 7) に比し変化はなかった。PGE₁群は対照値 (12 ± 4) に比し、1/3低血圧は9 ± 4 (P < 0.02), 1/2低血圧は7 ± 5 (P < 0.005) と有意な低下を示した。

2) rCBF (ml/100 g/min) について

TNG 群の1/3, 1/2低血圧は34 ± 8, 33 ± 7で、対照値 (36 ± 7) に比し変化はなかった。PGE₁群の1/3, 1/2低血圧は40 ± 9, 36 ± 6で、対照値 (41 ± 11) に比し変化はなかった。

3) rSO₂(%) について

TNG 群は投与開始直後より増加し始め、1/3低血圧となった TNG 投与開始2分後に77 ± 6と有意に上昇した (P < 0.05)。以後そのまま推移し、

1/3低血圧では78 ± 6に有意に上昇した (P < 0.05)。しかし、1/2低血圧では73 ± 5と対照値 (66 ± 12) に比し高いものの有意な変化ではなかった。PGE₁群は投与開始直後は61 ± 13, 1/3低血圧は63 ± 13, 1/2低血圧は62 ± 11と対照値 (64 ± 8) に比し、変化なかった。

考 察

低血圧麻酔は種々の降圧薬を投与して行なわれる。しかし、降圧薬により臓器血流の再分布の違いが生じ、生体に及ぼす影響も異なる¹⁾。そこで、本研究では臨床麻酔深度に相当する GOF 麻酔にあるイヌに、主に容量血管拡張薬である TNG と抵抗血管拡張薬の PGE₁を持続静注して低血圧時の、脆弱な頭蓋内組織の環境変化を比較検討した。

脳血流の調節機構には自己調節や化学調節があり、化学調節には PaCO₂, PaO₂, 代謝性因子, 神経性因子や血液粘性が関係する^{2,3)}。我々の実験では両群とも PaCO₂は36 ~ 38 mmHg に、PaO₂は190 mmHg 前後に維持され、CI も変化せず、体

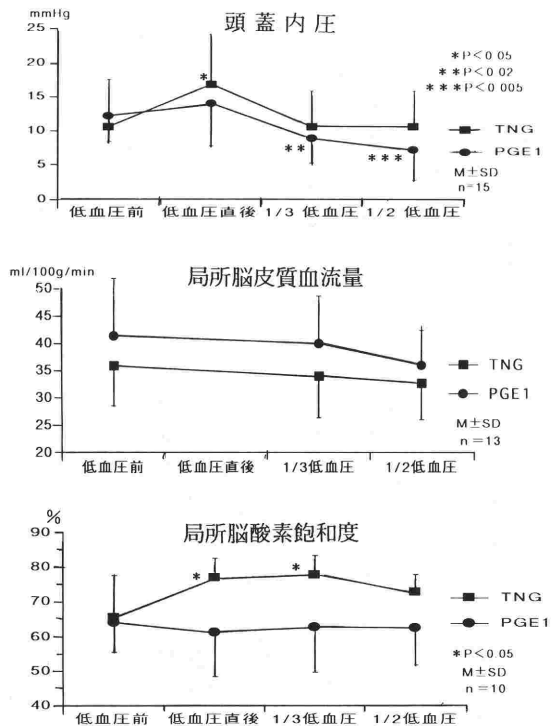


図1 低血圧麻酔中の頭蓋内圧、局所脳皮質血流量と局所脳酸素飽和度

表1 低血圧中の各検討項目の変化

検討項目	群	低血圧前	低血圧直後	1/3低血圧	1/2低血圧
mAP (mmHg)	TNG	100±8	—	65±6***	50±6***
	PGE ₁	96±17	—	60±13***	42±10***
PaCO ₂ (mmHg)	TNG	37±3	—	37±4	36±5
	PGE ₁	38±2	—	37±3	37±4
PaO ₂ (mmHg)	TNG	190±14	—	185±30	181±30
	PGE ₁	202±21	—	191±32	195±38
Cl (l/m/m ²)	TNG	3.3±1.3	—	3.2±0.9	3.5±1.0
	PGE ₁	3.6±0.9	—	3.2±0.7	3.0±1.0
rCBF (ml/100g/min)	TNG	36±7	—	34±8	33±7
	PGE ₁	41±11	—	40±9	36±6
ICP (mmHg)	TNG	11±7	17±7*	11±5	11±5
	PGE ₁	12±4	14±6	9±4**	7±5**
rSO ₂ (%)	TNG	66±12	77±6*	78±6*	73±5
	PGE ₁	64±8	61±13	63±13	62±11

mean±S.D. 低血圧前との比較 * : p<0.05, ** : p<0.02, *** : p<0.005, 略語の説明は本文参照

温や麻酔深度も一定に保ったことより、低血圧中に変化した rSO₂ や ICP は降圧薬による血圧変動に起因すると考えた。

低血圧中の脳皮質の rCBF は、平均血圧を 100 mmHg より 50 mmHg へ変化させた TNG 群と、96 mmHg より 42 mmHg へ変化させた PGE₁ 群の両群とも変化がなかったことより、この程度の TNG や PGE₁ 投与による低血圧は自己調節に与える影響はないものと考えられる。しかし、今回と同様に GOF 麻酔イヌに PGE₁ を持続静注し、平均血圧を 56 mmHg まで 50% 低下させ、15 分間維持した結果、rCBF が 35% 減少した報告⁴⁾があり、著者らの 1/2 低血圧は脳灌流圧の低下のために、自己調節能の限界に近いのかもしれないと推測された。

TNG を有意識下成人の静脈内に bolus や持続静注し、平均動脈圧を 20% 低下させた研究⁵⁾では、いずれも 66~110% の ICP 上昇が 2 分以内に一過性に見られ、3 分以内に対照値に回復している。この原因として TNG やニトロプルシッドなどの直接血管作用性の血管拡張薬は、血液脳関門を通過し、直接脳血管を拡張させ、頭蓋内に一過性の血液量増加が生じるとする報告⁶⁾、脳血管拡張は体静脈系の拡張は異なり一過性の拡張の可能性があることや、頭蓋内外の静脈系拡張は血液の頭蓋

外への排出を容易にすることなど⁵⁾が推察されている。今回の実験結果も同様であり、ICP は TNG 投与後の 1/3 低血圧直後には 55% の一過性の上昇を示し、約 20 分後には対照値の低血圧前値に回復した。更に血圧を下げた 1/2 低血圧 1 時間後でも ICP は変化しなかった。これより、TNG を持続静注し、一定の低血圧を維持する時の ICP は投与直後のみ変化すると考える。

PGE₁ 持続投与による低血圧時の ICP は変化しないとの報告⁷⁾が多いが、それらの報告は bolus 投与や 20 分前後の短時間の観察である。しかし、平均血圧を 56 mmHg まで低下させた時に、今回の成績と同様に ICP が低下した報告⁴⁾もあり、もっと長時間の PGE₁ 持続投与時の ICP の検討が必要である。また、PGE₁ 群では投与直後の ICP は有意な変化はなかったものの、47% の例に TNG 群と同様に約 3 分間の 53% の上昇が見られた。これは PGE₁ の抵抗血管拡張作用による一時的な頭蓋内血液量の増加⁸⁾や、脳脊髄液の約 20% を占める脊髄クモ膜腔⁹⁾周囲の血管拡張のためと考えられ、TNG 同様頭蓋内圧亢進患者や低コンプライアンス患者での使用は細心の注意が必要である³⁾。

頭蓋内に占拠性病変が発生し、ICP が亢進した時の ICP 代償機構には、①頭蓋内静脈血容積の

減少, ②頭蓋内髄液量の減少, ③(脱水剤投与時の)脳組織内水分含有量の減少, ④(徐々に大きくなる脳腫瘍に見られる)被圧迫脳実質の委縮, などの因子が関与してICPを正常に保つように働く⁹⁾. これらの作用は本実験のような血管拡張に伴うICP上昇時にも同様な機構が動き, 1時間以内に両群のICPが低下したものと推察され, 特にTNG群は静脈系の代償機構により, ICPが速やかに対照値に回復したものと考えられる.

近年, 組織透過性が高い近赤外線を用い, 非侵襲的かつ連続的に脳内組織の酸素環境の変動を追うことが可能となりつつある^{10,11)}. 本研究ではINVOS-3100 cerebral oximeterを用い, rSO₂を測定したが, TNG群のrSO₂はTNG投与によりICP上昇と同時に上昇し, ICPが最上昇した約2分後の1/3低血圧直後と1時間後は上昇し, 1/2低血圧1時間後でも有意ではないものの高値を示した. このTNG群のrSO₂の増加の原因については不明で, これからの検討を要するが, 本実験の基礎麻酔であるGOF自体が動脈性の脳血管拡張作用を有し^{3,12)}, 動脈系がより拡張し易い状態にあることに加え, 低血圧にするために要した多量のTNGが, 体血管同様に頭蓋内の静脈系のみならず動脈系も拡張した可能性があることや, ICPを低下させるために拡張した頭蓋内静脈血容積を減少させる代償作用⁹⁾などが働き, 頭蓋内血液分布に変化が生じたためと推測した.

本研究で用いた基礎麻酔のGOF同様に脳代謝量を変化させない¹³⁾イソフルラン・笑気麻酔イヌにPGE₁を持続静注し, 平均動脈圧を55%まで低下させた研究⁷⁾では脳波, 脳代謝量, 矢状静脈洞血酸素分圧, CBF(矢状静脈洞血流量)やICPは変化しないと報告されていることから, PGE₁による50%程度の低血圧は頭蓋内酸素環境に影響しないため, PGE₁群のrSO₂は変化しなかったものと考えた.

rSO₂測定の意義は現在ではなお不明であるが, 我々の研究の中で, 特にTNG群の変化ではrSO₂とICPの変化が同時に発生したことを考えると, これからの頭蓋内酸素環境検討の足掛かりとなるものと考えられる. 本研究の両群のrSO₂は, 麻酔後意識障害が危惧される低下を示さない正常範囲内の変化^{10,14)}であることより, 脳局所の酸素環境は1/3や1/2低血圧でも保たれているものと推測し

た.

以上より, 頭蓋内環境を検討した結果, GOF麻酔下にTNGまたはPGE₁を用いる1/3や1/2低血圧を1時間程度維持する低血圧では, PGE₁のほうがより安全であると考えられるが, これからの更なる検討が必要である. また, 脳全体や局所的な自己調節機構の障害が起こり得る全脳虚血, 頭部外傷, 水頭症, 脳血管障害や局所占居性病変例では, 容易に脳灌流圧が低下しやすいため, 過度な低血圧は避け, より慎重な低血圧麻酔管理が肝要である¹⁵⁾ことは言うまでもない.

結 論

GOF麻酔イヌにTNGまたはPGE₁を持続投与し, 平均血圧を対照血圧の1/3や1/2降下させ, 1時間維持する低血圧麻酔中の頭蓋内環境を検討した結果,

1. TNG投与直後にICPは上昇したが, 20分以内に対照値に回復し, それ以後の低血圧中は変化しなかった. PGE₁群のICPは低血圧中は低下した.
2. rCBFは両群とも低血圧中変化せず, 自己調節能は保たれていた.
3. 低血圧中のrSO₂は両群とも酸素環境を危惧する低下はなかった.

なお, 本研究の要旨は第15(1994年, 大宮市), 16(1995年, 京都市)回循環制御医学会総会にて発表した. またPGE₁を提供して戴きました小野薬品工業(株)に感謝いたします.

文 献

- 1) 北村 晶, 小川 龍: 低血圧麻酔. 現代医療 23: 2219-2226, 1991
- 2) 吉峰俊樹, 早川 徹: 脳循環の特異性. 循環制御 12: 195-201, 1991
- 3) 佐野隆信, 坂部武史: 脳循環と麻酔. 臨床麻酔 17: 1011-1017, 1993
- 4) 松前孝幸, 飯島一彦, 山本達郎ほか: プロスタグランディンE₁低血圧麻酔法の脳循環, 脳代謝に及ぼす影響. 麻酔 33: 832-836, 1984
- 5) 松本真希, 土肥修司, 高橋長雄: ニトログリセリン静注の脳脊髄圧に及ぼす影響. 麻酔 31: 13-18, 1982
- 6) 土肥修司, 松本真希: 脳脊髄液圧に対する血管拡張薬と昇圧薬の相互作用. 麻酔 32: 1193-1197, 1983
- 7) 海江田令次, 河田啓介, 宮脇 宏ほか: イソフルレンおよびプロスタグランディンE₁による低血圧時の脳循環・代謝. 麻酔40: 1320-1325, 1991

- 8) Nakano J, Chang AC, Fisher GR: Effects of prostaglandins E₁, E₂, A₁, A₂ and F_{2α} on canine carotid arterial blood flow, cerebrospinal fluid pressure, and intraocular pressure. *J Neurosurg* 38:32-39, 1973
- 9) 太田富男: 頭蓋内圧亢進と脳ヘルニア, 脳神経外科学. 京都. 金芳堂, 1989, pp122-161.
- 10) 岡田和夫, 松田敬子, 大島 孝: 近赤外線による脳酸素レベルの解析, 呼吸 11(9):1119-1125, 1992
- 11) 垣花泰之, 有村敏明, 小田利通ほか: 近赤外線分光法による無侵襲的脳内酸素化状態モニタリング (臨床応用). 麻酔 44:853-857, 1995
- 12) 小谷順一郎, 上田 裕, 嶋 隆義ほか: エンフルレン麻酔時の脳圧の変化. 麻酔 31:962-967, 1982
- 13) Kaieda R, Todd MM, Warner DS: The effects of anesthetics and PaCO₂ on the cerebrovascular, metabolic, and electroencephalographic responses to nitrous oxide in the rabbit. *Anesth Analg* 68:135-140, 1989
- 14) Ausmann JI, McCormick PW, Stewart M, et al: Cerebral oxygen metabolism during hypothermic circulatory arrest in humans. *J Neurosurg* 79:810-815, 1993
- 15) 前田 稔: 頭蓋内圧亢進と脳虚血. 循環制御 12:229-237, 1991

The Changes of Intracranial Pressure, Cerebral Blood Flow and Cerebral Oxygen Saturation during Hypotensive Anesthesia — Comparison of Nitroglycerin and Prostaglandin E₁ —

Kenzo Mizuma*, Takae Kawamura**, Kazutoshi Okada**, Hiroshi Okada**,
Zyenne Akiyama**, Reiji Wakusawa**, and Takeshi Kashimoto*

Departments of Pharmacology*, and Anesthesiology**,
Iwate Medical University School of Medicine, Morioka, Japan

The effects of hypotension induced by nitroglycerin (TNG group) or prostaglandin E₁ (PGE₁ group) on intracranial pressure (ICP), regional cerebral blood flow (rCBF) and regional cerebral oxygen saturation (rSO₂) were evaluated in mongrel dogs anesthetized with 1% halothane and 66% nitrous oxide under normocarbic (PaCO₂ 36-38 mmHg) and normothermic (37°C) condition.

TNG or PGE₁ was infused intravenously for 2 hours and the mean arterial pressure was reduced to about 66% or 50% of the base line level for 1 hour.

ICP increased transient but significantly soon after hypotension, but recovered to the control level in the TNG treated group (P < 0.05). However, it decreased significantly during hypotension in the PGE₁ group (P < 0.02). rSO₂ increased significantly during hypotension with TNG but not in the PGE₁ group (P < 0.05). rCBF did not change significantly during hypotension with either TNG or PGE₁.

These results suggest that hypotensive anesthesia induced by PGE₁ seems to be a safer and more reliable method than TNG for neuroanesthesia.

Key Words : Hypotensive anesthesia, Intracranial Pressure, Cerebral blood flow, Cerebral oxygen saturation, Nitroglycerin, Prostaglandin E₁

(Circ Cont 17:230~234, 1996)