

デスフルラン麻酔時の循環管理

安田 信彦*

はじめに

デスフルランは、アメリカで1992年に認可された比較的新しい揮発性吸入麻酔薬である。欧米はもちろん、アジアの一部でもすでに臨床で使用されているが、日本での開発は未定である。デスフルランもイソフルランと同様にメチルエチルエーテルである。イソフルランと化学構造上ただ一つ異なる点は、イソフルランのエチル基の α 炭素に結合している塩素がデスフルランではフッ素に置換されていることである。この違いは物理化学的な性状および薬理学的な性質に大きな違いをもたらしている。ここでは、デスフルランの全般的な特長について触れてから、循環系への影響についてまとめた。

デスフルランの特長

デスフルランの第一の特長は、血液/ガス分配係数が0.45と亜酸化窒素なみに低いことである¹⁾。これはセボフルランをはじめ、現在使用されている揮発性麻酔薬のなかで最も低い²⁾。組織/血液分配係数も他の揮発性麻酔薬よりも低い³⁾。血液や組織への溶解性が低いので、デスフルランの身体への取り込みと身体からの除去は速い⁴⁾。現実には、臨床においてデスフルランによる麻酔の覚醒が速いことは実証されている⁵⁾。

デスフルランの第二の特長は、化学および生化学的な安定性が極めて高いことである。これは、臓器毒性に関する安全性の高さを強く示唆する。まず、生体内代謝率は0.02%と極めて低い。これはイソフルランの約1/10であり、セボフルランの約1/100である。代謝率が低いので、血清無機

フッ素濃度はデスフルランによってほとんど変化しないし、劇症型肝障害と関連するトリフロロ酢酸の産生もほとんどない⁶⁾。さらに、セボフルランと異なり、ソーダライムによる分解はほとんど起きない⁷⁾。代謝やソーダライムによる分解をほとんど受けないので、臓器毒性を生じる可能性は極めて低い。これは現在使用されている揮発性麻酔薬のなかで最も低いと考えられる。実際に、セボフルランの低流量麻酔（ガス総流量2L/min未満）に引き続いて、尿管細胞レベルでの一過性腎障害（臨床的意義は不明）が臨床例において報告されているが、デスフルランで麻酔した対照群では認められない⁸⁾。

デスフルランはイソフルランと同様に、過換気下であっても临床上および脳波上の痙攣発作を誘発しない⁹⁾。デスフルランの呼吸抑制作用¹⁰⁾、筋弛緩作用¹¹⁾は他の揮発性麻酔薬、特にイソフルランとはほぼ同じである。気管拡張作用や子宮弛緩作用なども同様と推定されるが、確認されていない。

デスフルランの問題点

デスフルランの沸点は22.8℃と室温に極めて近く、蒸気圧が669 mmHgと1 atmに近い。そのため、セボフルランと異なり、デスフルランは従来の気化器では使えない。しかし、技術革新により、新機構の電気ヒーター付き気化器 Tech 6 型（操作法は基本的に従来型と同じ）が開発され、臨床での使用に支障はない。また、ボンベで保存する必要はなく、製品は瓶で供給されている。

デスフルランはイソフルランと同様に刺激臭を有するために、患者の受け入れが悪く、吸入麻酔薬による導入には適さない。また、デスフルランでマスク導入を行う（特に吸入濃度を急に上げた場合）と、気管支痙攣が起きることもある。これ

*東京慈恵会医科大学麻酔科学教室

は小児で現われやすく¹²⁾、デスフルランによる小児の麻酔導入は避けるべきである。ただ、維持期に入れば、イソフルランと同様に気管支痙攣はもはや起きない。従って、麻酔維持は成人と同様に小児でも安全に行える。

デスフルランの最小肺泡濃度 (MAC) は6.0～7.0%と高い¹³⁾。乳児では10%にもなる反面¹⁴⁾、高齢者では5%になる¹⁵⁾。高濃度を維持しなければならぬ点で、高流量 (ガス総流量4 L/min以上) で麻酔した場合に、デスフルランの消費量が多くなり、経済的な負担が大きくなる可能性がある。ただし、1 ml 当たりの単価はイソフルランよりも安く、組織への溶解性が低いために体内への吸収は他の揮発性麻酔薬に比べて少ない。従って、デスフルランを低い流量、特に低流量麻酔 (ガス総流量2 L/min未満) で使用すれば、経済的な影響は軽減される。

乾燥しきったソーダライムとデスフルランが接触すれば、一酸化炭素を生じる¹⁶⁾。しかし、ソーダライムが乾燥するには、高流量の乾燥したガス (酸素) に一昼夜さらす必要がある。通常の麻酔を行い、麻酔終了時にガスの流れを止めれば乾燥することはない。また、ソーダライムを定期的に新しいもの (新鮮なソーダライムは水分を含む) と取り替えれば、まったく問題ない¹⁷⁾。

血行動態の基本的指標への影響

デスフルランの血行動態の基本的な指標への影響に関して、手術の影響を受けていない健康なボランティア被験者でのデータがある¹⁸⁾。デスフルランの血行動態への影響は、全般的にイソフルランと類似する。イソフルランや他の揮発性麻酔薬と同様に、動脈圧はデスフルランによって用量依存性に低下する。これは主に、体血管抵抗と心収縮力の減少による。

心拍出量はハロタンに比べて保たれる傾向にある (図1)¹⁸⁾。これは、心収縮力が減少しても、体血管抵抗も減少し、心拍数が増加するためであろう。イソフルランでは約1.0 MAC で心拍数は増加するが、それ以上麻酔を深くしても大きく変化しない。それに対し、デスフルランでは約1.2 MAC までは心拍数に大きな変化を生じないが、それ以上では用量依存性に心拍数が増加する (図2)。

1.0 MAC よりも深い麻酔の状態では、デスフルランの吸入濃度を急に上げれば、交感神経系の一過性の興奮とともに、一過性の血圧上昇と心拍数増加が起きる (図3)¹⁹⁾。これはセボフルランやイソフルランではみられない現象である²⁰⁾。血流豊富な臓器 (肝臓、腎臓、肺など) に存在する末梢の受容体および気道に存在する受容体の関与が考えられる²¹⁾。これは、十分な麻酔前投薬や麻酔

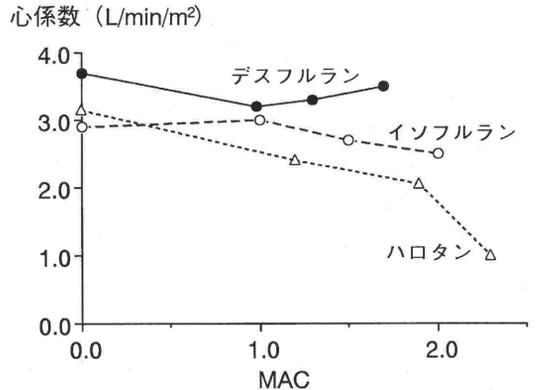


図1 デスフルランの心拍出量 (心係数) に及ぼす影響
 デスフルランは、健康人において1.66 MAC までは心拍出量を大きく減少させない。
 (Weiskopf et al¹⁸⁾から引用)

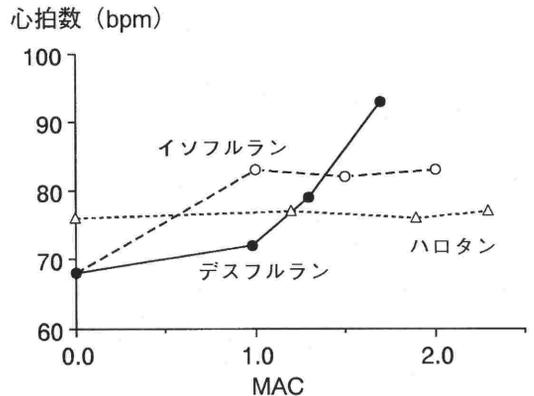


図2 デスフルランの心拍数に及ぼす影響
 デスフルランは、健康人において1.00 MAC までは心拍数に大きな影響を与えないが、1.0 MAC 以上では心拍数が用量依存性に増加する。
 (Weiskopf et al¹⁸⁾から引用)

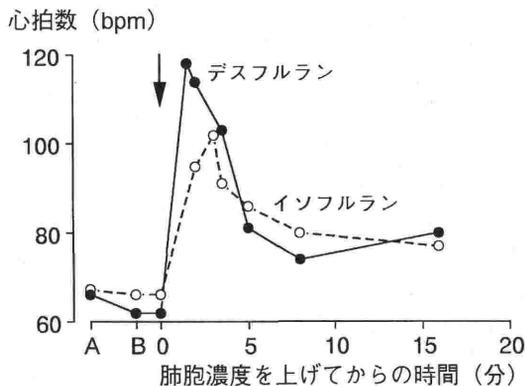


図3 デスフルラン肺胞濃度を急に上げた場合の心拍数の変化

健康人においてデスフルランと酸素のみで麻酔を維持した場合、デスフルランの肺胞濃度を0.55 MACから1.66 MACまで上げると、心拍数が一過性に上昇する。上昇の程度はイソフルランよりも大きい。Aは覚醒時、Bは肺胞濃度を0.55 MACに調節してから32分経過した時点。(Weiskopf et al²¹)から引用)

性鎮痛薬の併用によって予防できる²²。心筋虚血が起きやすい患者では注意を要するかもしれないが、このために実際に術中合併症を生じたという報告はない。

臓器血流への影響

他の揮発性麻酔薬と同様に、デスフルランは脳血管拡張作用をもち、血圧が維持されれば脳血流は増加し、脳圧は用量依存性に上昇する²³。しかし、過換気によってPaCO₂が低下すれば、脳血流の増加は抑制される。臨床では頭蓋内腫瘍性病変の開頭術において、イソフルランとデスフルランの脳血流に対する影響は同等で、PaCO₂に対する反応も維持される²⁴。また、頭蓋内腫瘍性病変を有する患者の過換気中の脳脊髄液圧は、デスフルランの1.0 MAC以上では上昇するが²⁵、1.0 MAC未満では変化しない²⁶。脳代謝率を低下させることを合わせると、イソフルランと同様に、亜酸化窒素と併用して1.0 MAC未満で使えば、デスフルランも脳外科の麻酔で使える。

冠血流に関しては、慢性的に測定装置を植え込んだイヌにおいて、デスフルランの影響は比較的少ないが、冠血管抵抗は減少するようである²⁷。デスフルランに冠動脈盗血現象 coronary steal を

起こす可能性のあることが指摘されているが、冠動脈盗血現象を研究するための典型的な動物モデルでは起きない²⁸。臨床でも、冠動脈バイパス術の麻酔においてイソフルランとデスフルランの成績は同様である²⁹。また、sufentanil麻酔との比較では(各群N=100)、心筋虚血の発生頻度はデスフルラン麻酔で高く、重症度はsufentanil麻酔で高いが、結果的に、術後心筋梗塞発生率や死亡率に差はない³⁰。さらに、デスフルランで麻酔された患者のうちで、冠動脈造影により診断した冠動脈盗血現象が発生する可能性の高い患者における心筋虚血の発生頻度は、冠動脈盗血現象が発生する可能性の低い患者に比べてむしろ低い。最近では、心筋虚血下のイヌにおいてデスフルランとイソフルランが左室拡張期機能を保護することが報告されている³¹。以上より、冠動脈疾患のある患者でもデスフルランは使用できる。ただし、麻酔法や麻酔薬の種類にかかわらず、麻酔薬、β遮断薬や強心薬を用いた血行動態のコントロールが肝要であることは、デスフルランによる麻酔にも当てはまる。

揮発性麻酔薬は、動物の肺の単離摘出標本 (in vitro) において、低酸素性肺血管収縮 (HPV) を抑制することが知られているが、デスフルランも同様である³²。しかし、臨床でイソフルラン麻酔中に片肺換気を行っても、動脈血酸素分圧の低下がHPV抑制を伴わない静脈麻酔の場合と差がないのと同様に³³、デスフルランの場合も臨床的に問題ないと予想される。

肺および腎血流に関しては、慢性的に測定装置を植え込んだイヌにおいて、肝血流はデスフルランの麻酔深度が深くなるとともに減少し、腎血流は保たれる傾向にある³⁴。

その他の循環系への影響

デスフルランはイソフルランと同様に、心筋におけるカテコラミンの不整脈惹起作用に対する感受性を上昇させない³⁵。すなわち、デスフルラン麻酔中はカテコラミンを併用しても、ハロタン麻酔の場合と異なり、心室性期外収縮の発生が増加する心配はない。

手術による侵害刺激により内分泌系と交感神経系が反応して、心拍数増加や血圧上昇が起きるが、健康なボランティア被験者において、デスフルラ

ンはテタヌス電気刺激に対する同様の反応を抑制できる³⁶⁾。臨床でも、イソフルランに比べてデスフルランのほうが手術侵襲に対する血行動態の反応を調節しやすいことが報告されている³⁷⁾。

ま と め

デスフルランの循環系への影響は、イソフルランと類似している。また、ハロタンに比べれば、同じエーテル系であるセボフルランとの共通点も多い。デスフルランの急激な濃度上昇によって交感神経系が興奮し、血行動態の変化を生じるが、これは適切な処置、例えばフェンタニルの併用により予防可能である。このように、循環系に対する影響においては、デスフルランの臨床での使用を阻む大きな問題はない。また、臓器毒性に関してはデスフルランの安全性は極めて高い。わが国にセボフルランはあるが、他の先進国と異なり、デスフルランがないのは寂しい感じがする。米国でデスフルランを製造販売している Ohmeda PPD 社は日本での販売を望んでいるが、なかなか実現しないようである。

文 献

- 1) Eger EI II: Partition coefficients of I-653 in human blood, saline, and olive oil. *Anesth Analg* 66: 971-973, 1987
- 2) 安田信彦, Eger EI II, Weiskopf RB ほか: 新しい吸入麻酔薬デスフルレン (I-653), セボフルレン, イソフルレンおよびハロセンの血液/ガス分配係数の比較. *麻酔* 40: 1059-62, 1991
- 3) Yasuda N, Targ AG, Eger EI II: Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. *Anesth Analg* 69: 370-373, 1989
- 4) Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, et al: Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 74: 489-498, 1991
- 5) Ghouri AF, Bodner M, White PF: Recovery profile after desflurane-nitrous oxide versus isoflurane-nitrous oxide in outpatients. *Anesthesiology* 74: 419-424, 1991
- 6) Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, et al: Fluoride metabolites following prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth Analg* 73: 180-185, 1991
- 7) Eger EI II: Stability of I-653 in soda lime. *Anesth Analg* 66: 983-985, 1987
- 8) Eger EI II, Koblin DD, Bowland T, et al: Nephrotoxicity of sevoflurane vs. desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*: in press
- 9) Rampil IJ, Lockhart SH, Eger EI II, et al: The encephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology* 74: 434-439, 1991
- 10) Lockhart SH, Rampil IJ, Yasuda N, et al: Depression of

- ventilation by desflurane in humans. *Anesthesiology* 74: 484-488, 1991
- 11) Caldwell JE, Laster MJ, Magorian T, et al: The neuromuscular effects of desflurane, alone and combined with pancuronium in humans. *Anesthesiology* 74: 412-418, 1991
- 12) Zwass MS, Fisher DM, Welborn LG, et al: Induction and maintenance characteristics of anesthesia with desflurane and nitrous oxide in infants and children. *Anesthesiology* 76: 373-378, 1992
- 13) Rampil IJ, Lockhart SH, Zwass MS, et al: Clinical characteristics of desflurane in clinical patients: Minimum alveolar concentration. *Anesthesiology* 74: 429-433, 1991
- 14) Taylor RH, Lerman J: Minimum alveolar concentration of desflurane and hemodynamic responses in neonates, infants, and children. *Anesthesiology* 75: 975-979, 1991
- 15) Gold MI, Abello D, Herrington C: Minimum alveolar concentration of desflurane in patients older than 65 yr. *Anesthesiology* 79: 710-714, 1993
- 16) Fang ZX, Eger EI II, Laster MJ, et al: Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane, and sevoflurane by soda lime and Baralyme. *Anesth Analg* 80: 1187-1193, 1995
- 17) 安田信彦: 揮発性麻酔薬と二酸化炭素吸収剤で一酸化炭素が発生か?. *Life Support and Anesthesia* 2(4): 98-99, 1995
- 18) Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger EI II, et al: Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesth Analg* 73: 143-156, 1991
- 19) Weiskopf RB, Moore MA, Eger EI II, et al: Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans. *Anesthesiology* 80: 1035-1045, 1994
- 20) Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW: Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans: A comparison to desflurane. *Anesthesiology* 83: 88-95, 1995
- 21) Weiskopf RB, Eger EI II, Daniel M, et al: Cardiovascular stimulation induced by rapid increases in desflurane concentration in humans results from activation of tracheopulmonary and systemic receptors. *Anesthesiology* 83: 1173-1178, 1995
- 22) Weiskopf RB, Eger EI II, Noorani M, et al: Fentanyl, esmolol, and clonidine blunt the transient cardiovascular stimulation induced by desflurane in humans. *Anesthesiology* 81: 1350-1355, 1994
- 23) Lutz LS, Milde JH, Newberg-Milde L: The cerebral, metabolic, and hemodynamic effects of desflurane in dogs. *Anesthesiology* 73: 125-131, 1990
- 24) Ornstein E, Young WL, Fleischer LH, et al: Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology* 79: 498-502, 1993
- 25) Muzzi DA, Losasso TJ, Dietz NM, et al: The effect of desflurane and isoflurane on cerebrospinal fluid pressure in humans with supratentorial mass lesions. *Anesthesiology* 76: 720-724, 1992
- 26) Muzzi DA, Daltner C, Losasso TJ, et al: The effect of desflurane and isoflurane with N₂O on cerebrospinal fluid pressure in humans with supratentorial mass lesions. *Anesthesiology* 75: A167, 1991

- 27) Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, et al: Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 74 : 539-551, 1991
- 28) Hartman JC, Pagel PS, Kampine JP, et al: Influence of desflurane on regional distribution of coronary blood flow in a chronically instrumented canine model of multivessel coronary artery obstruction. *Anesth Analg* 72 : 289-299, 1991
- 29) Thomson IR, Bowering JB, Hudson RJ, et al: A comparison of desflurane and isoflurane in patients undergoing coronary artery surgery. *Anesthesiology* 75 : 776-781, 1991
- 30) Helman JD, Leung JM, Bellows WH, et al: A comparison of desflurane and sufentanil in patients undergoing coronary artery surgery. *Anesthesiology* 77 : 47-62, 1992
- 31) Pagel PS, Hettrick DA, Lowe D, et al: Desflurane and isoflurane exert modest beneficial actions on left ventricular diastolic function during myocardial ischemia in dogs. *Anesthesiology* 83 : 1021-1035, 1995
- 32) Loer SA, Scheeren TW, Tarnow J: Desflurane inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated rabbit lungs. *Anesthesiology* 83 : 552-556, 1995
- 33) Benumof JL, Augustine SD, Gibbons JA: Halothane and isoflurane only slightly impair arterial oxygenation during one-lung ventilation in patients undergoing thoracotomy. *Anesthesiology* 67 : 910-915, 1987
- 34) Merin RG, Bernard JM, Doursout MF, et al: Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 74 : 568-574, 1991
- 35) Moore MA, Weiskopf RB, Eger EI II, et al: Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 79 : 943-947, 1993
- 36) Yasuda N, Weiskopf RB, Cahalan MK, et al: Does desflurane modify circulatory responses to stimulation in humans?. *Anesth Analg* 73 : 175-179, 1991
- 37) Bennett JA, Mahadeviah A, Stewart J, et al: Desflurane controls the hemodynamic response to surgical stimulation more rapidly than isoflurane. *J Clinical Anesth* 7 : 288-291, 1995