

イソフルレン麻酔の循環動態と肝血流 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）

平 井 康 雄

（昭和62年5月25日受稿）

Key words：血中イソフルレン濃度

循環動態

肝血流量

水素クリアランス法

イソフルレン

緒 言

イソフルレンは1965年 Ross Terrell らにより合成された揮発性吸入麻酔薬であり¹⁾、メチルエチルエーテル型の化学構造を持ち、エンフルレンの構造異性体である。

諸外国では広く臨床応用されているが、我国ではいまだ臨床応用されていない。

イソフルレン麻酔中の肝血流量に関する研究は、Lundeen ら²⁾、Gelman ら³⁾⁻⁵⁾の micro-sphere 法を用いた報告があるのみである。Lundeen ら²⁾のブタを用いた実験では、1.0および1.5 MAC のイソフルレン麻酔で肝動脈血流量は不変、Gelman ら³⁾⁴⁾のイヌを用いた実験では、1.0 MAC イソフルレンで、肝動脈血流は97%上昇するが、門脈血流は26%減少し、2.0 MAC イソフルレンで、肝動脈血流は81%上昇し、門脈血流は42%減少するとしており、両者の報告の間で違いがみられる。

本研究は、イソフルレン麻酔中および麻酔後の全身循環と肝循環および両者の相関関係を検討する目的で、雑種成犬を用いて、イソフルレン吸入120分間および吸入中止後60分間にわたり、肺胞内および血中イソフルレン濃度、全身循環動態、肝循環動態の変化を測定し、血中イソフルレン濃度に対する全身循環、肝循環および腸間膜の循環動態の変化について総合的に検

討した。

方 法

実験は雑種成犬30頭（平均体重10.9kg）を使用し、それを10頭ずつ3群に分け、それぞれ、イソフルレン1.5%吸入群（OI 1.5%群）、イソフルレン2.2%吸入群（OI 2.2%群）、イソフルレン3%吸入群（OI 3%群）として、以下の実験を行った（図1）。

イヌに塩酸ケタミン10mg/kgおよび硫酸アトロピン0.5mgを筋注後、臭化バンクロニウム4mgを静注し気管内挿管を行い、半閉鎖式回路で従量式ベンチレーター（Oxford Ventilator）にて、100%酸素下で調節呼吸を行い、日本光電CO₂モニター（OIR-7101）にて終末呼気PCO₂が40mmHg前後になるように調節した。

次に、大腿動静脈の切開により、静脈路確保および動脈圧モニターを行った。また、動脈血ガス分析（Corning 168 pH/blood gas analyzer）にてPaCO₂が35~40mmHgになるように呼吸を再調整し、代謝性アシドーシスに対しては、適宜重炭酸ナトリウムを投与して、BE-5以下になるように調節した。

右外頸静脈を切開して肝静脈にカテーテルを挿入し、肝静脈血の採血および肝静脈圧の測定用とした。また、同じ部位よりSwan-Ganzカテーテル（5Fまたは7F）を挿入し、心拍出

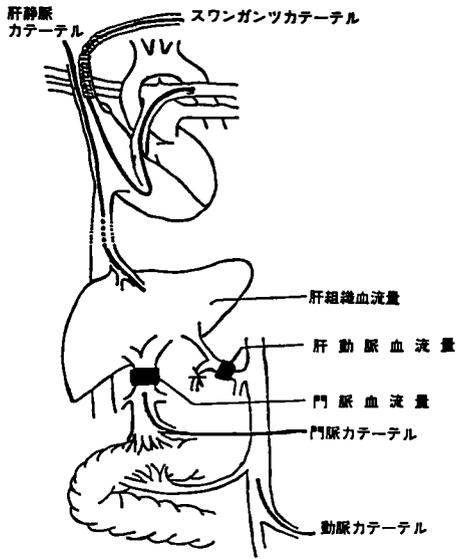


図1 実験方法

肝組織血流量：水素クリアランス法による
 肝動脈血流量：電磁流量計による
 門脈血流量：電磁流量計による

量，肺動脈圧，肺動脈楔入圧，右房圧，深部温の測定用とした。

肝動脈および門脈の血流量測定は，正中切開法により開腹し，胃十二指腸動脈を結紮後，総肝動脈へは径2～3mm，門脈へは径5～7mmのプローベを装着して電磁流量計（日本光電MFV 1100型）にて測定した。門脈圧測定および門脈血採血は，腸間膜静脈末梢から19G 30cmのエラストー針を門脈まで挿入して行った。肝組織血流は，直径0.15mmのプラチナ-イリジウム電極を肝実質に挿入して，水素クリアランス式組織血流量計（Uniqu Medical UH meter MHG-DIC）により測定した。

心拍数はECG第II誘導にてモニターした。
 イソフルレン投与は，ムラコメディカル社製

Forawick 気化器を使用した。

血中酸素飽和度は Radiometer OSM2 を使用し，血中および肺胞気中イソフルレン濃度は，それぞれ，島津 GC-6AM 型および島津 GC-3BF 型ガスクロマトグラフを用いて，山田ら⁶⁾の方法により測定した。

輸液は乳酸リンゲル液を使用し，右房圧7～8mmHgを目安として投与した。

体温は，保温マットを用いて $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ を保つようにした。

各測定項目の対照値は，循環動態が手術侵襲の影響から回復するのを待って，2回以上測定し，その平均値をとった。

イソフルレン吸入は120分間行い，各測定項目は，吸入開始後15分，30分，60分，90分，120分および吸入中止後15分，30分，60分の各時点において測定した。

肝重量は，実験終了後肝切除を行い測定し，同時に肝静脈内に挿入したカテーテルが実験終了まで留置されていることを確認した。

心係数 (CI)，一回拍出量係数 (SVI)，全末梢血管抵抗 (SVR)，肝動脈血管抵抗 (HAVR)，腸間膜血管抵抗 (MVR) は，表1により算出した。

循環動態の変化は，全て対照値に対する変化率で表示し，統計学的処理では，各群間の有意差の検定は Student-t test を用い，対照値と測定各値との有意差の検定は paired-t test を用いて行い， $P < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

結果は，表2～6および図2～7に示す通りである。

1. 肺胞内および動脈血中イソフルレン濃度の経時的変化 (表2，図2)

1) 肺胞内イソフルレン濃度は，吸入開始後速

表1 計算値の計算式

・ CI	: 心拍出量/体表面積 ¹⁾ l/min/m ²
・ SVI	: 心係数/心拍数 ml/min/m ²
・ SVR	: {(平均動脈圧-右房圧)/心拍出量} × 80 dyn·sec·cm ⁻⁵
・ HAVR	: {(平均動脈圧-肝静脈圧)/肝動脈血流量} × 80 dyn·sec·cm ⁻⁵
・ MVR	: {(平均動脈圧-門脈圧)/門脈血流量} × 80 dyn·sec·cm ⁻⁵

表2 肺胞内および動脈血中イソフルレン濃度の変化

群	吸 入 中 (分)						吸 入 中 止 後 (分)		
	15	30	60	90	120	15	30	60	
肺胞内 イソフルレン 濃度 A I C (%)	1.5%	0.97 ± 0.02 **	1.28 ± 0.04 **	1.30 ± 0.04 **	1.33 ± 0.04 **	1.36 ± 0.04 **	0.21 ± 0.02 ++ **	0.08 ± 0.01 ++ **	0.02 ± 0.01 ++ **
	2.2%	1.55 ± 0.03 **	1.92 ± 0.04 **	1.94 ± 0.05 **	1.97 ± 0.08 **	2.02 ± 0.07 **	0.39 ± 0.03 ++ **	0.18 ± 0.01 ++ **	0.09 ± 0.01 ++ **
	3%	2.19 ± 0.05 **	2.52 ± 0.07 **	2.56 ± 0.09 **	2.59 ± 0.08 **	2.65 ± 0.07 **	0.51 ± 0.03 ++ **	0.29 ± 0.02 ++ **	0.12 ± 0.01 ++ **
動脈血中 イソフルレン 濃度 A B I C (mg/dl)	1.5%	7.76 ± 1.66 **	8.65 ± 1.10 **	8.75 ± 1.38 **	9.58 ± 1.52 **	9.96 ± 1.59 **	2.63 ± 0.52 ++ **	1.64 ± 0.24 ++ **	1.09 ± 0.30 ++ **
	2.2%	11.93 ± 2.20 **	12.78 ± 1.63 **	13.46 ± 1.87 **	13.92 ± 2.17 **	14.21 ± 1.73 **	3.81 ± 0.46 ++ **	2.47 ± 0.36 ++ **	1.32 ± 0.22 ++ **
	3%	16.05 ± 2.98 **	16.82 ± 3.02 **	16.93 ± 2.37 **	17.87 ± 2.73 **	18.56 ± 2.84 **	4.80 ± 1.07 ++ **	3.86 ± 1.15 ++ **	1.94 ± 0.36 ++ **

各群とも n=10 で、数値は平均値 ± SD を示す。

*: P<0.05 ** : P<0.01 (対照値との比較)

+: P<0.05 ++ : P<0.01 (120分値との比較)

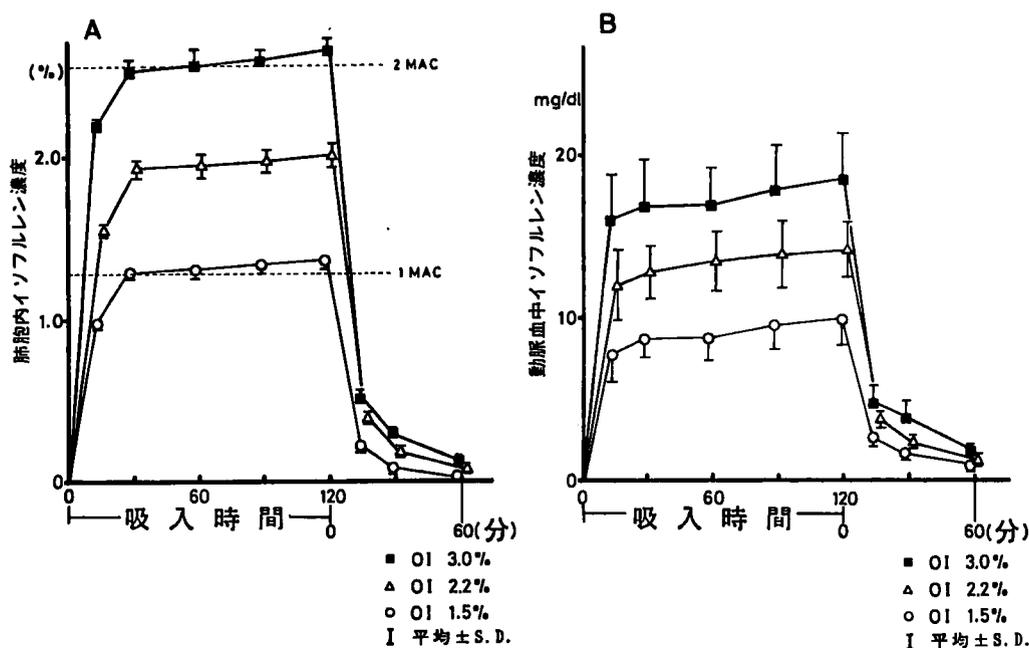


図2 肺胞内および動脈血中イソフルレン濃度の変化

A : 肺胞内イソフルレン濃度 (AIC)

B : 動脈血中イソフルレン濃度 (ABIC)

OI 3.0% : 酸素イソフルレン麻酔 3.0% 群 (n=10)

OI 2.2% : 酸素イソフルレン麻酔 2.2% 群 (n=10)

OI 1.5% : 酸素イソフルレン麻酔 1.5% 群 (n=10)

やかに上昇し、吸入30分後には、各群 (OI 1.5% 群, OI 2.2% 群, OI 3% 群の順。以後もこれに準ず。)それぞれ、平均値で1.28, 1.92, 2.52% に達した。以後120分後まで徐々に上昇したが、その上昇率は極めて僅かであった。吸入中止後は速やかに減少したが、吸入中止60分後にも僅かに残在した。

2) 動脈血中イソフルレン濃度は、吸入開始後速やかに上昇し、以後120分後まで徐々に上昇した。各群の平均値は、それぞれ、9.96, 14.21, 18.56mg/dlに達したが、15分以後の上昇率は僅かであった。吸入中止後は速やかに減少したが、吸入中止60分後にも僅かに残在した。

なお、1), 2)ともに、測定各時点において、

表3 循環系および肝血流の変化

群	Control	吸 入 中 (分)					吸入中止後 (分)			
		15	30	60	90	120	15	30	60	
平均動脈圧 MAP	1.5x	155.7±13.1	-35.7±10.6	-40.5±12.3	-43.0±13.1	-43.6±11.8	-43.1±12.0	-9.5±13.5	+2.0±12.6	+3.0±10.4
	2.2x	150.0±27.8	-46.5±13.7	-53.2±8.8	-55.2±8.7	-57.3±9.9	-57.0±9.4	-12.3±16.9	+0.8±6.8	+4.9±7.5
	3x	149.2±21.3	-58.2±10.2	-65.0±5.8	-65.7±5.1	-64.2±4.4	-65.3±4.1	-15.8±12.0	-4.8±12.2	+4.0±9.9
心拍数 HR	1.5x	197.6±22.4	-16.7±14.5	-23.8±15.8	-25.6±15.9	-27.5±15.5	-28.3±16.6	-13.5±17.6	-13.2±12.0	-12.5±13.9
	2.2x	194.8±28.2	-27.5±10.1	-34.9±9.4	-39.4±10.6	-39.7±10.9	-40.0±11.7	-33.0±11.6	-26.0±8.2	-24.2±8.8
	3x	201.4±26.8	-38.5±10.5	-43.9±9.8	-48.2±7.8	-48.4±6.7	-48.0±6.5	-43.1±7.6	-33.5±8.8	-26.8±10.0
心係数 CI	1.5x	5.39±1.67	-18.3±13.5	-20.4±20.0	-24.5±15.1	-34.5±14.2	-36.3±13.0	-25.8±17.8	-28.5±16.0	-34.3±11.0
	2.2x	5.51±1.41	-30.0±12.1	-32.5±11.7	-36.0±15.0	-44.8±14.2	-49.4±6.2	-32.9±14.3	-27.4±23.4	-29.2±21.4
	3x	6.10±1.21	-33.5±19.7	-40.1±14.9	-46.3±11.2	-50.7±12.8	-58.1±13.0	-27.0±23.4	-18.3±20.3	-22.7±20.1
肝動脈血流 HABF	1.5x	51.8±26.8	-19.4±20.9	-22.3±25.3	-30.2±26.3	-27.1±25.9	-27.8±19.5	-11.2±27.4	+1.7±37.0	+15.5±47.2
	2.2x	57.7±30.2	-30.1±32.0	-35.8±28.2	-39.8±23.5	-40.0±28.0	-41.2±26.2	+2.8±28.4	+23.2±26.6	+6.5±47.0
	3x	51.5±17.8	-42.1±17.8	-55.3±12.4	-60.0±13.4	-56.8±15.0	-59.0±13.6	-6.9±32.2	+14.3±40.4	+11.7±49.7
門脈血流量 PVB F	1.5x	123.2±30.2	-15.1±19.2	-17.8±23.5	-24.6±18.1	-35.4±20.9	-36.4±19.5	-32.0±20.3	-40.2±17.3	-45.1±17.8
	2.2x	143.2±55.8	-20.5±20.3	-28.4±17.5	-28.4±16.7	-37.7±18.1	-45.6±15.5	-34.6±17.1	-35.9±19.5	-45.1±9.7
	3x	141.6±49.0	-31.2±19.9	-33.6±17.4	-39.1±20.0	-42.6±21.6	-55.3±13.6	-34.8±24.8	-27.6±30.7	-31.7±31.7
肝動脈血流 + 門脈血流量 T H B F (総肝血流)	1.5x	175.0±44.0	-16.9±16.7	-19.5±18.8	-26.7±18.3	-33.6±19.7	-33.5±17.7	-25.5±16.4	-27.3±13.1	-27.2±10.6
	2.2x	200.9±53.3	-21.7±20.7	-23.2±14.6	-30.3±10.3	-37.2±13.4	-43.6±12.1	-22.6±15.3	-16.5±14.3	-29.7±20.6
	3x	193.1±54.3	-35.6±13.6	-40.5±11.7	-45.0±13.0	-46.3±15.6	-56.5±8.8	-24.9±24.0	-13.6±25.7	-18.6±25.8
肝組織血流 H T B F	1.5x	60.9±20.8	-16.4±20.4	-17.7±20.1	-24.8±16.9	-22.3±14.3	-23.5±23.3	+11.2±41.8	+8.0±34.3	+10.1±37.9
	2.2x	60.0±22.2	-29.9±16.5	-39.7±12.6	-36.5±16.1	-39.4±17.6	-41.7±21.6	-3.6±37.5	+1.3±32.4	-1.9±31.9
	3x	57.8±21.7	-41.2±14.4	-44.0±12.3	-47.0±12.9	-47.8±20.1	-54.1±12.2	-5.8±30.1	+4.7±32.0	-2.4±25.4
肝静脈 酸素飽和度 HvSatO ₂	1.5x	92.6±5.6	-4.2±5.4	-4.3±3.5	-8.2±5.3	-11.3±5.9	-11.7±8.2	-7.7±6.0	-8.7±7.1	-10.5±9.2
	2.2x	92.0±4.6	-7.7±7.2	-9.1±5.6	-16.7±6.2	-20.2±12.2	-24.1±11.9	-13.1±9.2	-10.7±9.2	-14.7±11.2
	3x	94.9±3.7	-17.7±11.8	-21.1±7.7	-24.8±10.0	-25.8±12.9	-31.1±15.5	-9.6±8.1	-5.1±5.5	-5.7±9.1

対照のみ実測値を示し、他は対照を基準としたパーセント変化率を示す。

各群ともn=10で、数値は平均値±SDを示す。

* : P<0.05 ** : P<0.01 (対照値との比較)

+ : P<0.05 ++ : P<0.01 (120分値との比較)

表4 各種計算値の変化

群	Control	吸 入 中 (分)					吸入中止後 (分)			
		15	30	60	90	120	15	30	60	
一回拍出量 係数 SVI	1.5x	27.6±8.6	+0.3±22.2	+8.1±33.0	+6.6±34.1	-5.6±29.4	-6.2±30.1	-10.9±26.4	-16.9±17.3	-22.2±22.0
	2.2x	28.9±8.8	-1.4±22.1	+6.7±29.7	+9.2±38.0	-6.3±29.9	-14.1±11.2	+2.1±23.8	-2.4±25.5	-6.6±25.6
	3x	30.9±8.3	+8.9±29.9	+7.8±23.2	+6.3±27.0	-2.6±27.7	-18.1±27.1	+26.8±29.8	+22.9±26.2	+6.1±26.8
全末梢抵抗 SVR	1.5x	4153±1433	-21.3±18.2	-25.6±19.1	-24.5±24.0	-14.7±24.8	-12.0±25.5	+28.0±35.7	+47.9±34.6	+61.1±32.2
	2.2x	3978±684	-26.7±22.9	-35.5±18.1	-35.7±18.7	-31.5±16.5	-27.0±16.6	+31.3±38.7	+45.9±33.9	+65.9±50.9
	3x	3919±1700	-40.3±16.3	-44.1±19.9	-41.3±19.4	-32.8±22.6	-22.7±25.9	+21.2±34.4	+22.1±30.2	+44.1±41.8
腸間膜 血管抵抗 MVR	1.5x	29.9±10.5	-23.7±18.2	-25.3±25.6	-22.3±27.1	-8.8±30.6	-7.5±32.5	+44.5±53.2	+83.9±62.5	+105.9±68.1
	2.2x	25.6±8.6	-34.7±18.4	-45.5±18.5	-41.5±19.1	-35.6±26.5	-27.2±28.7	+37.4±44.7	+72.8±69.5	+102.2±33.8
	3x	25.4±12.3	-40.9±18.2	-49.5±17.4	-45.9±21.4	-38.9±25.6	-27.6±24.2	+39.6±43.3	+49.4±52.2	+79.0±65.6
肝動脈 血管抵抗 HAVR	1.5x	92.9±67.7	-18.4±18.8	-18.9±29.9	-10.6±37.1	-18.0±31.5	-21.2±21.4	+13.1±47.6	+18.7±63.2	+11.5±73.9
	2.2x	98.7±95.2	-18.9±28.9	-20.1±40.6	-23.5±37.4	-18.9±56.5	-17.2±58.3	-12.9±25.7	-15.1±21.6	+33.0±94.9
	3x	69.7±32.7	-28.6±25.7	-22.4±34.6	-16.6±35.7	-20.0±31.8	-20.3±27.5	-2.0±43.3	-3.7±51.1	+14.0±55.3

対照のみ実測値を示し、他は対照を基準としたパーセント変化率を示す。

各群ともn=10で、数値は平均値±SDを示す。

* : <0.05 ** : P<0.01 (対照値との比較)

+ : P<0.05 ++ : P<0.01 (120分値との比較)

表5 各諸量の群間の有意差

	群間 \ 分	吸 入 中					吸 入 中 止 後		
		15	30	60	90	120	15	30	60
平均動脈圧 MAP	1.5%-3%	**	**	**	**	**			
	1.5%-2.2%		*	*	*	*			
心拍数 HR	1.5%-3%	**	**	**	**	**	**	**	*
	1.5%-2.2%			*			**	*	*
心係数 CI	1.5%-3%		*	**	*	**			
	1.5%-2.2%					*			
肝動脈血流 HABF	1.5%-3%	*	**	*	**	**			
	1.5%-2.2%			*					
門脈血流量 PVBF	1.5%-3%					*			
	1.5%-2.2%								
総肝血流量 THBF	1.5%-3%	*	**	*	**	**			
	1.5%-2.2%			*		*			
肝組織血流 HTBF	1.5%-3%	**	**	**	**	**			
	1.5%-2.2%		**		*				
肝静脈 酸素飽和度 HvSat0	1.5%-3%	**	**	**	*	**			
	1.5%-2.2%		*	**		*			
一回拍出量 係数 SVI	1.5%-3%						**	**	*
	1.5%-2.2%								
全末梢抵抗 SVR	1.5%-3%	*	*						
	1.5%-2.2%								
腸間膜 血管抵抗 MVR	1.5%-3%		*	*	*				
	1.5%-2.2%								
肝動脈 血管抵抗 HAVR	1.5%-3%								
	1.5%-2.2%								

1.5% - 3% : 1.5%群と3%群間
 1.5% - 2.2% : 1.5%群と2.2%群間
 2.2% - 3% : 2.2%群と3%群間
 * : P<0.05 ** : P<0.01

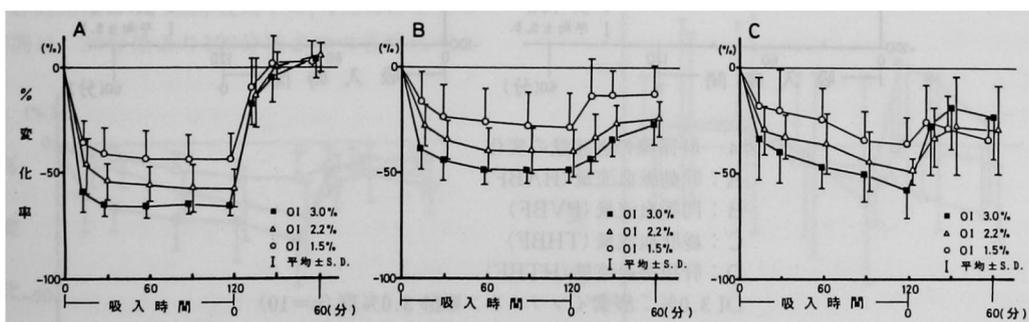


図3 全身循環系の各諸量の変化

A : 平均動脈圧 (MAP)

B : 心拍数 (HR)

C : 心係数 (CI)

OI 3.0% : 酸素イソフルレン麻酔 3.0%群 (n=10)

OI 2.2% : 酸素イソフルレン麻酔 2.2%群 (n=10)

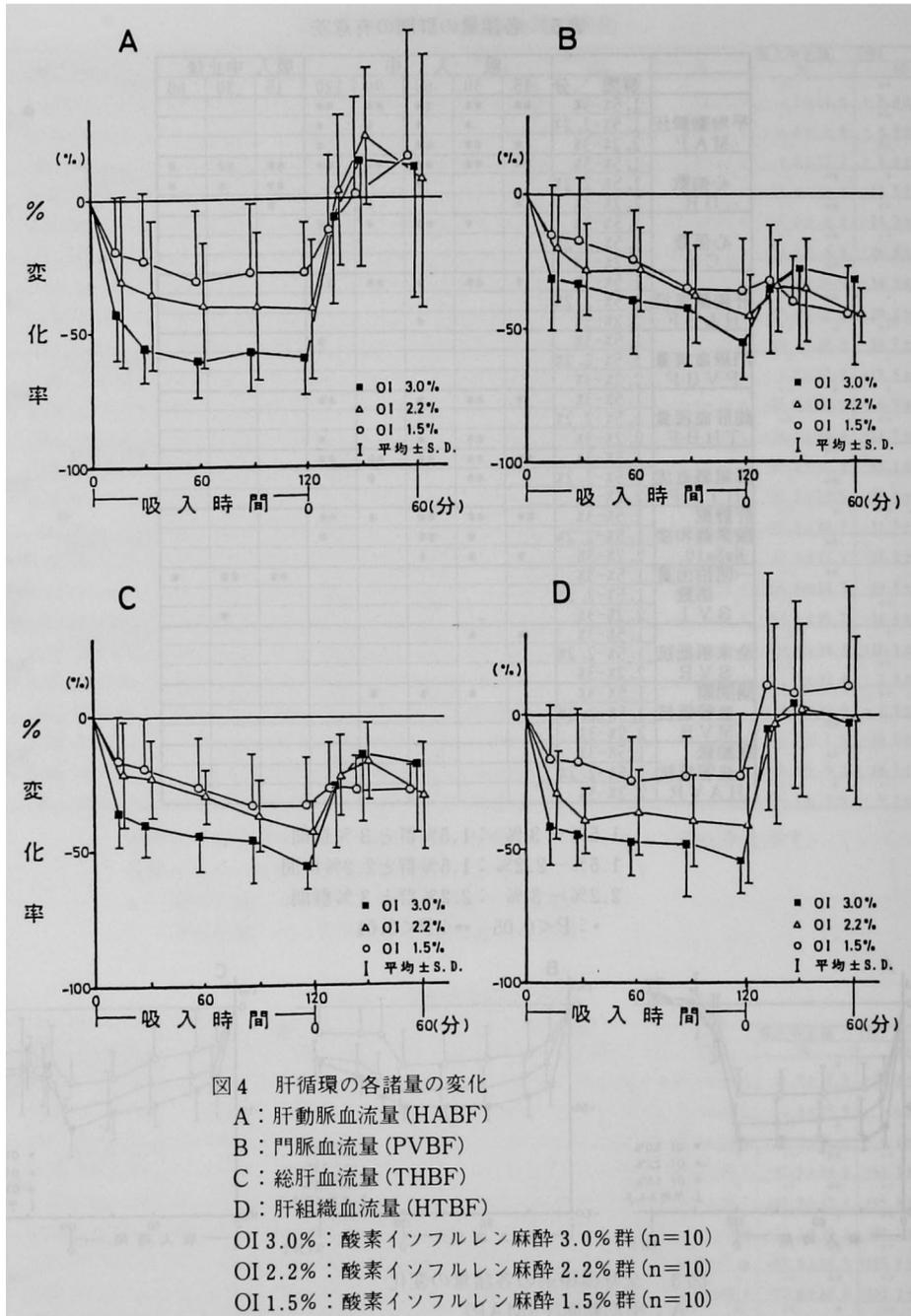
OI 1.5% : 酸素イソフルレン麻酔 1.5%群 (n=10)

各群の値はほぼ1 : 1.5 : 2の比を保っていた。

2. 循環系各諸量の経時的変化

1) 平均動脈圧 (MAP) (表3および5, 図3A)

各群とも, 吸入15分後には有意な低下を示し,



30分後にはさらに低下したが、以後120分後まではほぼ平衡状態であり、120分後の各群平均値は、それぞれ、43.1、57.0、65.3%の低下であった。吸入中止後には速やかに回復し、1.5%群は15分後、2.2%群および3%群は30分後に、対照値との有意差がなくなった。

また、各群間の比較では、麻酔吸入中は、1.5%群と3%群間は、全ての時点で明らかな有意差があり、1.5%群と2.2%群間は吸入15分後、2.2%群と3%群間は吸入90分後を除いて各時点で有意差が認められた。しかし吸入中止後には全ての群間で有意差がなかった。

2) 心拍数 (HR) (表3 および 5, 図3 B)

各群とも, 吸入15分後には有意な低下を示し, 以後60分後まで徐々に低下したが, 以後120分後までほぼ平衡状態を保った. 120分後の各群平均値は, それぞれ, 28.3, 40.0, 48.0%の低下であった. 吸入中止後は速やかに上昇し, 15分後から60分後まで徐々に上昇したが, 60分後でも対照値に比して有意に低値であった.

群間比較では, 麻酔吸入中は, 1.5%群と3%群間は, 全ての時点で明らかな有意差が認められ, 1.5%群と2.2%群間の吸入60分後, 2.2%群と3%群間の吸入15, 90分後にも有意差が認められた. 吸入中止後は, 1.5%群と3%群間および1.5%群と2.2%群間は, 全ての時点で有意差が認められ, 2.2%群と3%群間は, 吸入中止15分後にのみ有意差が認められた.

3) 心係数 (CI) (表3 および 5, 図3 C)

各群とも, 吸入15分後には有意な低下を示し, 以後経時的に徐々に低下し, 120分後には, 平均値はそれぞれ, 36.3, 49.4, 58.1%の低下となった. 吸入中止後の回復は悪く, 各群とも, 吸入中止15分後には吸入120分値よりは有意に上昇したものの, 対照値に対して有意に低値のままであり, 吸入中止60分後には吸入中止30分後よりもむしろ低下する傾向にあった.

群間比較では, 麻酔吸入中は, 1.5%群と3%群間は, 30分後より120分後までの各時点で,

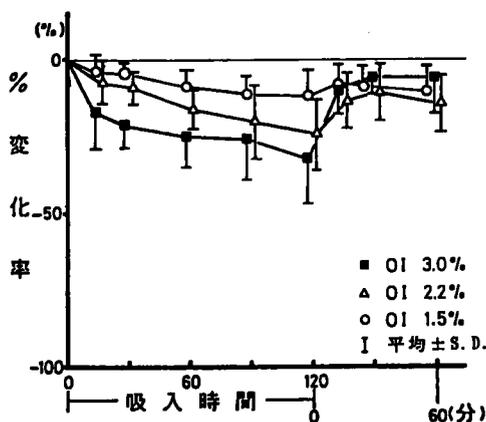


図5 肝静脈酸素飽和度 (HvSatO₂) の変化
 OI 3.0% : 酸素イソフルレン麻酔 3.0% 群 (n=10)
 OI 2.2% : 酸素イソフルレン麻酔 2.2% 群 (n=10)
 OI 1.5% : 酸素イソフルレン麻酔 1.5% 群 (n=10)

1.5%群と2.2%群間は120分後に有意差が認められた. 吸入中止後には各群間の有意差はなかったが, 吸入濃度の高い群ほど回復が良い傾向が認められた.

3. 肝循環動態の変化 (表3 および 5, 図4)

1) 肝動脈血流量 (HABF), 門脈血流量 (PVBF), および肝組織血流量 (HTBF) は, ともに, 吸入15分後には有意な低下を示し, 以後120分後まで徐々に低下した. 吸入120分後の各群の平均値は, それぞれ, HABF が27.8, 41.2, 59.0%, PVBF が36.4, 45.6, 55.3%, HTBF が23.5, 41.7, 54.1%の減少を認めた. 吸入中止後は, HABF および HTBF が, 吸入中止15分後以降, 対照値と有意差のない状態に回復, もしくは対照値以上に上昇するのに対し, PVBF の回復は悪く, 吸入中止30分後でも対照値より有意に低値のままであり, 60分後にはむしろそれより低下する傾向にあった.

群間比較では, 麻酔吸入中の全ての時点で, HABF, HTBF の1.5%群と3%群間で有意差が認められた. また, HABF は, 2.2%群と3%群間の吸入60分後, HTBF は, 1.5%群と2.2%群間の吸入30, 60, 120分後に有意差が認められた.

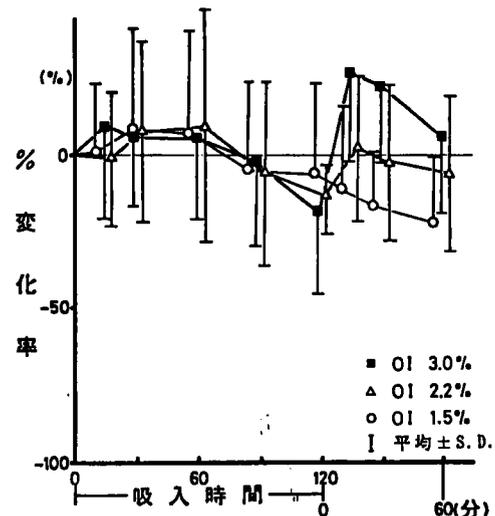


図6 一回拍出量係数 (SVD) の変化
 OI 3.0% : 酸素イソフルレン麻酔 3.0% 群 (n=10)
 OI 2.2% : 酸素イソフルレン麻酔 2.2% 群 (n=10)
 OI 1.5% : 酸素イソフルレン麻酔 1.5% 群 (n=10)

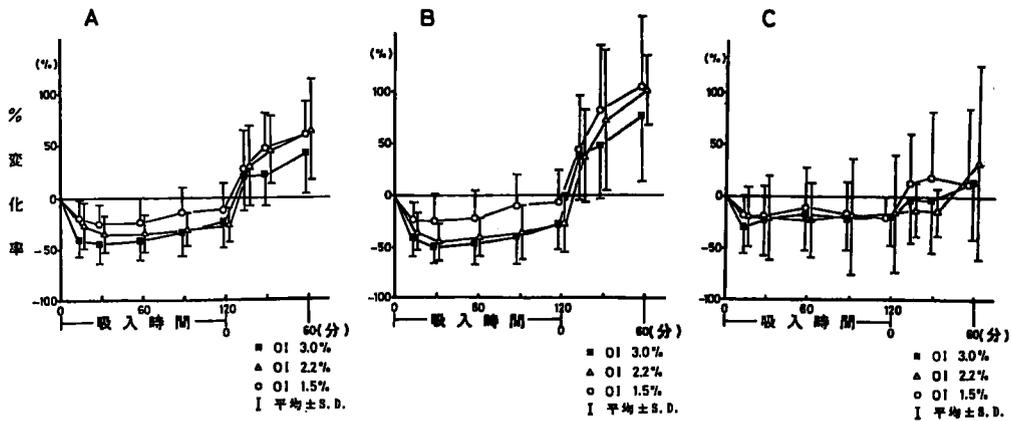


図7 各種血管抵抗の変化

A: 全末梢血管抵抗 (SVR)

B: 腸間膜血管抵抗 (MVR)

C: 肝動脈血管抵抗 (HAVR)

OI 3.0%: 酸素インフルレン麻酔 3.0% 群 (n=10)

OI 2.2%: 酸素インフルレン麻酔 2.2% 群 (n=10)

OI 1.5%: 酸素インフルレン麻酔 1.5% 群 (n=10)

また吸入中止後の PVBF には、吸入濃度の高い群ほど回復が良い傾向が認められた。

2) 肝静脈酸素飽和度 (HvSatO₂)

(表3および5, 図5)

各群とも、吸入15分後には有意な低下を示し、以後徐々に低下し、120分後には、各群はそれぞれ、平均値11.7, 24.1, 31.1%低下した。吸入中止後は、3%群は回復が良好であったのに対し、2.2%群は120分値よりは回復するものの対照値ほど回復せず、1.5%群の回復は不良であった。

群間比較では、吸入中は、1.5%群と3%群間では全ての時点で、1.5%群と2.2%群間では吸入30, 60, 120分後に、また、2.2%群と3%群間では吸入15, 30, 60分後に、有意差が認められ、吸入中止後は、全く有意差が認められなかった。

4. 各種計算値の変化

1) 一回拍出量係数 (SVI) (表4および5, 図6)

吸入中は、対照値とほとんど変化が認められなかった。吸入中止後は、1.5%群は対照値より低下、2.2%群は変化なし、3%群は対照値より上昇した。

群間比較では、吸入中止後の1.5%群と3%

群間の各時点と、2.2%と3%群間の30分後に有意差が認められた他は、有意差が認められなかった。

2) 全末梢抵抗 (SVR) (表4および5, 図7)

各群とも、吸入15分で有意に低下し、30分で更に低下し、60分後まではほぼ一定であったが、以後徐々に上昇した。1.5%群は90分後に対照値との有意差がなくなったが、2.2%群および3%群は、120分後にも対照値より有意に低いままであり、120分後の各群の平均値は、それぞれ、12.0, 27.0, 22.7%の低下であった。吸入中止後は各群はともに経時的に上昇し、60分後には各群はそれぞれ、平均値で61.1, 65.9, 44.1%の上昇となった。

群間を比較すると、吸入中も中止後も、吸入濃度の高い群ほど低値を示す傾向が認められたが、有意差が認められたのは、吸入15分後と30分後における1.5%と3%群間だけであった。

3) 腸間膜血管抵抗 (MVR)

(表4および5, 図7)

各群とも、吸入15分で有意に低下し、30分で更に低下したが、60分以後は徐々に上昇した。1.5%群は、90分後に対照値との有意差がなくなったが、2.2%群および3%群は、120分後も

表6 各諸量の相関関係

	血中イソフルレン濃度 ABIC	平均動脈圧 MAP	心係数 CI
平均動脈圧 MAP	-0.895	-----	0.746
心係数 CI	-0.818	0.746	-----
肝動脈血流 HABF	-0.664	0.732	0.541
門脈血流 PVBF	-0.637	0.596	0.784
総肝血流 THBF	-0.734	0.734	0.806
肝組織血流 HTBF	-0.698	0.734	0.634

数値はそれぞれの相関係数 (r) を示す。
すべて n=180 で P<0.01.

対照値より有意に低いままであり、120分後の各群の平均値は、それぞれ、7.5、27.2、27.6%の低下であった。吸入中止後は、各群はともに経時的に急速に上昇し、60分後には、各群はそれぞれ、平均値で105.9、102.2、79.0%の上昇となった。

群間の比較では、吸入中も中止後も、吸入濃度の高い群ほど低値を示す傾向が認められ、吸入30分後より90分後にかけての1.5%群と3%群間には有意差が認められた。

4) 肝動脈血管抵抗 (HAVR)
(表4 および5, 図7C)

各群とも、吸入中は対照値より低値を示す傾向が認められるが、有意差が認められたのは、15分後と120分後の1.5%群と3%群のみであった。吸入中止後は吸入中よりも上昇する傾向にあるが、対照値との有意差は認められなかった。また群間の比較でも、全ての時点で全く有意差が認められなかった。

5. 麻酔吸入中の各諸量の相関関係 (表6)

対照値および吸入15、30、60、90、120分の各時点の個々の値より計算した。

1) 動脈血中イソフルレン濃度 (ABIC) と MAP および CI との関係

ABIC と MAP, CI の間には、それぞれ、相関係数 (r) は、-0.895、-0.818 と非常に高い負の相関関係が認められた。

2) ABIC と肝循環との関係

ABIC と HABF, PVBF の間には、それぞれ、相関係数 (r) が -0.664 および -0.637 の負の相関関係が認められた。ABIC と THBF,

HTBF との間には、それぞれ、相関係数 (r) が -0.734 および -0.698 の高い負の相関関係が認められた。

3) MAP, CI と肝循環との関係

HABF と MAP とは、相関係数 (r) 0.732 と、高い正の相関関係が認められたが、HABF と CI とは、相関係数 (r) 0.541 と、相関関係は低かった。

一方、PVBF と MAP とは、相関係数 (r) 0.596 と、相関関係は低かったが、PVBF と CI とは、相関係数 (r) 0.784 と、高い正の相関関係が認められた。

THBF は、MAP, CI とともに、それぞれ、相関係数 (r) 0.734、0.806 と高い正の相関関係が認められた。HTBF は、MAP との相関関係は高かった (r=0.734) が、CI との相関関係は比較的 low かった (r=0.634)

考 察

本研究における肺胞内イソフルレン濃度は、吸入30分後に各群それぞれ、1.28、1.92、2.52%に達した。これをイヌの1 MAC 1.28%⁸⁾に換算するとそれぞれ、約1 MAC、1.5 MAC、2 MACに相当した。以後120分後まで僅かに増加するもののその増加率は極めて小さく、吸入30分以後120分まではほぼ平衡状態であった。また吸入30分後におけるF_A/F_I (肺胞内濃度/吸入濃度)を計算すると各群はそれぞれ、0.85、0.87、0.84であった。Egerら⁹⁾のヒトでの実験によると、F_A/F_Iは、吸入32分後で0.70、64分後でも0.73であり、本研究の結果は、それよりも高い値であった。本研究とEgerら⁹⁾の報告におけるF_A/F_Iの差は、ヒトとイヌとの種属差や、自発呼吸と強制呼吸の違いなど実験系の違いなどによると考えられる。

イソフルレンは、in vitro で、摘出心筋標本の収縮力を直接抑制する¹⁰⁾が、in vivo においては心抑制作用が少ない¹¹⁾とされている。Eger¹²⁾は、健康成人において、イソフルレン麻酔の0.9 MAC から1.9 MAC の間で、一回拍出量 (SV) はわずかに減少するが、心拍数 (HR) が増加し、心拍出量 (CO) には変化がないとしており、CO が比較的保たれること

が、ハロセンやエンフルレン麻酔との大きな違いとして強調している。しかし、本実験結果は、この Eger らの報告¹²⁾とは違ったものになった。

本実験では、CO、HR ともに dose dependent な低下を示し、SV は、少なくとも吸入90分後までは、大きな変化は認めなかった。SV が不変であることから、CO の低下の最大の原因は HR の低下と考えられる。ここで注目すべきは、HR の対照値が200前後という比較的高い値である点である。実験の対象が体重10kg前後の小型犬であったことや、イソフルレン麻酔開始前の、ケタミン、パンクロニウム下での開腹手術というストレスの影響も無視できないと考える。

HR は吸入60分以後大きな変化がないのに対し、CO はそれ以後も経時的に低下し、SV も120分値はそれ以前より低下する傾向にあることなどを考えると、吸入時間が長くなるにつれて、心筋収縮力の直接的な抑制作用が前面に出てくるようになるものと思われる。

平均動脈圧 (MAP) の低下は、CO の低下と末梢血管の拡張が原因と思われるが、SVR の有意な低下、しかも深麻酔ほど低下率が大きい傾向にあったことから考えて、イソフルレンの末梢血管拡張作用はかなり強いものと思われる。

麻酔吸入中止後については、MAP が中止後30分で対照値に復するのに対し、CO の回復は遅れ、中止後30分でも対照の70~80%までしか回復せず、それ以後はむしろ低下する傾向にあった。この CO の回復の悪さは、西崎¹³⁾のハロセン麻酔、谷口¹⁴⁾のエンフルレン麻酔の実験でも認められている。これは、麻酔中止後の手術侵襲等のストレスが循環系を抑制する方向に働いたものと考えられる。つまり、麻酔の覚醒にともなってカテコールアミンの著明な増加¹⁵⁾が末梢血管の収縮を引き起こし、急速な MAP の回復につながるのに対し、心筋自体の抑制からの回復は若干遅れ、末梢血管の収縮に伴う全末梢血管抵抗の増大に順応できないためと考えられる。この神経系と循環系の回復のアンバランスは、浅麻酔ほど大きいと思われる。こ

れがために、吸入中止後の CO および SV の回復は、深麻酔群の方が高めの値を示すと考えられる。

1 MAC という麻酔深度は、その定義からして、対象の半分は麻酔深度が十分でないと考えられ、このアンバランスが、麻酔中にもある程度起こると考えられる。このため、1.5%群の吸入90分以降の SVR は対照値との有意差がなくなってくる、つまり、末梢血管の拡張が著明でなくなるものと考えられる。

イソフルレン麻酔中の肝循環動態は全身の循環動態と大きな関わりがみられた。肝動脈血流量 (HABF) は MAP との相関関係が高く、一方、門脈血流量 (PVBF) は CO (CI) との相関関係が高かった。HABF、PVBF は、ともに、血中イソフルレン濃度との間にも相関関係が認められたが、これは全身循環系の影響を介した二次的なものと解した方が妥当であろう。

血管壁が頑強で外的要因では容易に血管径の変わりにくい肝動脈の血流量が、その圧差の影響を強く受けること、および、低圧系に属する門脈の血流量が、受動的に心拍出量の増減を反映することは、比較的理解しやすい。また、吸入中止後、HABF が速やかに対照値もしくはそれ以上に回復するのに対し、PVBF は吸入中止後30分後でも対照値の60~70%程度までしか回復せず、以後むしろ低下する傾向がみられるところなどは、それぞれ、HABF と MAP、PVBF と CO の相関関係を強く示唆させられる。HABF と PVBF との和である THBF は、血中イソフルレン濃度、MAP、および CO、それぞれについて高い相関関係が認められた。

SVR および MVR は、ハロセン麻酔中および麻酔後には、SVR に比して MVR が著明に増加し、体内臓器の血流分布の不均衡が生じることが示唆されると、西崎¹³⁾は報告している。しかし、本研究における、イソフルレン麻酔中および麻酔後において、SVR と MVR の変化率は、測定各時点において、同様に変化することが認められ、血流分布の異常は少ないものと思われる。

本研究においては、肝動脈血流量および門脈

血流量の測定に電磁流量計を用いたが、この方法には若干の問題が指摘されている¹⁶⁾。即ち、①門脈は低圧系であり、血流が低下した場合その血管形状が保てなくなり血流量は過大に評価される。②イヌの肝動脈は直径が2 mm前後であり、プローベの捻れによる血管の狭窄とか、血管壁に対して斜めになることなどにより測定誤差が生じやすい、等の問題である。本実験においても、循環系の各パラメーター (MAP, HR, CI) に比して、HABF, PVBF の標準偏差値が大きく、特に、HABF の偏差値が大きいのはこの理由によるものと思われる。

本研究では、水素クリアランス法によって肝組織血流量の測定を行った。水素クリアランス法によって肝の組織血流量を測定する方法は、牧野ら¹⁷⁾¹⁸⁾、黒沢ら¹⁹⁾が詳しく論じているが、この方法にもいくつかの問題点が存在する。先ず第一には、肝が動脈系、門脈系の2系統で灌流されていることがあげられる。肝動脈には動脈血が直接流れ込むので水素の流入は速やかであるが、門脈には腹腔内臓器を灌流した血液が流れ込むため、肝へ流入する時点で、既に腹腔内臓器の組織血流量を反映したクリアランスカーブを持った水素が流れ込むことになる。従って、肝組織血流量として出てきた値には、他の腹腔内臓器の組織血流量がある程度加味されていることになる。しかも、各腹腔内臓器の血流は必ずしも一様でないので、多相性のカーブをとる場合もありうるし、肝動脈由来のものとのギャップが大きくなればその解析はますます困難となる。黒沢ら¹⁹⁾は、水素吸入終了1分後には、門脈からの流入水素をほとんど無視できると述べているが、本研究のように血流量が大きく変動する場合には、問題がある。また同じ個体内であっても、電極を刺す部位、ことにその深さや、血管壁との距離などによりまちまちの値が出ることも起こりうる。そのほか、pHの変動によりbaselineが不安定となり、特に血流量の少ない状態の時に誤差が大きくなりやすいように思われた。これらに関しては今後詳しく研究する必要があるものと思われる。

Gelmanら³⁾⁴⁾は、microsphere法を用いて、

イヌにおけるイソフルレンおよびハロセンの肝血流に与える影響に関する研究を行っているが、それによると、イソフルレンは1 MACでは、CI, MAPを有意に低下させないで、HABFを97%上昇させ ($P < 0.05$)、PVBFを26%減少させる ($P < 0.05$) が、2 MACでは、CIが35%、MAPが42%減少する ($P < 0.05$) が、HABFは81%上昇し ($P < 0.05$)、PVBFは42%、THBFは23%減少する ($P < 0.05$) としている。また、PVBFは、ハロセン麻酔時にはCIに相関するのに対して、イソフルレン麻酔時にはMAPにある程度相関するとしている。これらの結果は、本実験の結果と大きく異なっている。

このように実験結果が大きく異なったのには、いくつかの原因が考えられるが、まず、実験対象の違いが考えられる。Gelmanの場合は、体重が15-20kgの比較的大型犬であるが、本実験においては体重10kg前後とかなり小型であった。GelmanはHR 130以上のものは実験を延期したと記載している⁴⁾が、本実験では、HRの対照値は全て160以上であった。MAP, CIの対照値も、Gelmanの111mm Hg, 3.57 l/min/m²に比較して、本実験ではかなり高い値となっている。本実験においては、ケタミン麻酔下での開腹術という刺激状態を対照値とせざるを得なかったことも事実である。

また、Gelmanと同じくmicrosphere法を用いた実験でも、Lundeenら²⁾は、ブタを対象として、Gelmanの場合とまた異なった結果 (イソフルレン麻酔下でHABFは不変、など) を報告しており、対象動物の種属差は明らかに存在するものと思われる。

実験において、諸量を測定するための開腹術に対する麻酔で対照値に違いが生じる可能性がある。Gelman自身も述べている³⁾ように、開腹によって腹腔内臓器の血流量が大きな影響を受けることは充分考えられる。しかし、臨床においては、全身麻酔の対象の大半が開腹術であることも事実であり、開腹状態における麻酔薬の影響を見ることは、それなりに充分意義があると考えられる。

結 語

雑種成犬を用い、純酸素による調節呼吸のもとに、イソフルレンの1.5、2.2および3%の吸入濃度における120分間の吸入中および吸入中止後60分間にわたり、肺胞内および血中イソフルレン濃度、全身循環動態および肝血流量を測定し、それぞれの関係について検討した。

肺胞内および動脈血中イソフルレン濃度は、吸入開始後速やかに上昇し、吸入中止後速やかに減少した。吸入開始30分後より120分後にかけての上昇率は僅かであり、三種の吸入濃度は、それぞれ、約1 MAC, 1.5 MAC, 2 MACに相当した。

循環系のMAP, HR およびCIはともに、吸入開始直後より、dose dependentな低下を示した。1~2 MACの吸入濃度において、吸入120分後には、MAPは対照値に対して43.1~65.3%, HRは28.3~48.0%, CIは36.3~58.1%低下した。吸入中止後、MAPは速やかに回復したが、HRの回復は遅れ、CIの回復は不良であった。また、SVには、麻酔吸入中大きな変化はみられなかった。

肝循環のHABF, PVBF およびHTBFも、吸入開始直後より、dose dependentに低下し、吸入120分後にはHABFは27.8~59.0%, PVBFは36.4~55.3%, HTBFは23.5~54.1%低下した。吸入中止後は、HABF およびHTBFが、速やかに対照値もしくはそれ以

上に回復したのに対して、PVBFの回復は不良であった。

動脈血中イソフルレン濃度とMAP, CI, HABF, PVBF, THBF およびHTBFには、それぞれ、相関係数(r)が-0.895~-0.637の負の相関関係が認められた。また、MAPとHABF (r=0.732), CIとPVBF (r=0.784), MAPとTHBF (r=0.734), CIとTHBF (r=0.806), MAPとHTBF (r=0.734)の間には、それぞれ高い正の相関関係が認められた。しかし、MAPとPVBF (r=0.596) およびCIとHABF (r=0.541)の相関関係は低かった。したがって、イソフルレン麻酔において、肝動脈血流は動脈圧に依存し、門脈血流は心拍出量に依存していることが認められた。

SVRとMVRは、イソフルレン吸入中は対照値より低下し、吸入中止後急激に上昇した。しかし、全ての測定時点で、SVRの変化率とMVRの変化率は、同様に変化し、麻酔吸入中および吸入中止後に、体内臓器の血流不均衡が起こる傾向は認められなかった。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御懇篤なる御指導と御校閲を賜った、岡山大学医学部麻酔・蘇生学教室小坂二度見教授、ならびに、実験に多大な御協力を戴いた、同教室山田輝夫先生、坂野成宏先生、大下君江嬢をはじめ諸兄姉に深甚な謝意を表します。

参 考 文 献

1. Vitcha JF: A history of Forane. *Anesthesiology* (1971) 35, 58-66.
2. Lundeen G, Manohar M and Parks C: Systemic distribution of blood flow in swine while awake and during 1.0 and 1.5 MAC isoflurane anesthesia with or without 50% nitrous oxide. *Anesth Analg* (1983) 62, 499-512.
3. Gelman S, Fowler KC and Smith LR: Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesthesiology* (1984) 61, 726-730.
4. Gelman S, Fowler KC and Smith LR: Regional blood flow during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesth Analg* (1984) 63, 557-565.
5. Gelman S, Rimerman V, Fowler KC, Bishop SP and Bradley EL: The effect of halothane, isoflurane, and blood loss on hepatotoxicity and hepatic oxygen availability in phenobarbital-pretreated hypoxic rats. *Anesth Analg* (1984) 63, 965-972.

6. 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.
7. Dubois: Basal metabolism in health and disease. Lea and Febiger, Philadelphia (1936).
8. Steffey EP and Howland D Jr: Isoflurane potency in the dog and cat. Am J Vet Res (1977) 38, 1833-1836.
9. Cromwell TH, Eger EI II, Stevens WC and Dolan WM: Forane uptake, excretion, and Blood Solubility in man. Anesthesiology (1971) 35, 401-408.
10. 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.
11. Stevens WC, Cromwell TH, Halsey MJ, Eger EI II, Shakenspeare TF and Bahlman SH: The cardiovascular effects of a new anesthetic, Forane, in human volunteers at constant atrial carbon dioxide tension. Anesthesiology (1971) 35, 8-16.
12. Eger EI II: Isoflurane: a review. Anesthesiology (1981) 55, 559-576.
13. 西崎進: ハロセン麻酔の循環動態と肝血流に関する実験的研究. 岡山医学会雑誌 (1987) 99, 643-655.
14. 谷口正廣: エンフルレン麻酔の循環動態と肝血流に関する実験的研究. 岡山医学会雑誌 (1988) 投稿中.
15. 坂野成宏: 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. 岡山医学会雑誌 (1987) 99, 1017-1029
16. 長谷川浩平, 飯島一彦, 岡龍弘, 米沢利英: 肝動脈, 門脈, 肝組織血流への吸入麻酔薬の影響. 麻酔 (1985) 34, 619-625.
17. 牧野隆光, 石田博, 常岡健二, 大橋和史: 水素ガスクリアランス法の肝組織血流量測定への応用 - 理論面からの検討. 病態生理 (1983) 2, 1049-1052.
18. 牧野隆光, 坂本文夫, 幸坂宣俊, 金沢秀典, 堂園孝史, 古川陽太郎, 石田博, 黒田肇, 常岡健二: 水素ガスクリアランス法による肝組織血流量測定とその臨床応用 (第2報). Progress of Digestive Endoscopy (1982) 21, 125-129.
19. 黒沢和平, 林紀夫, 笠原彰紀, 目連晴哉, 佐々木裕, 佐藤信紘, 鎌田武信, 阿部裕, 萩原文二: 水素クリアランス法による肝血流測定の基礎的検討. 肝臓 (1983) 24, 728-732.

**Effect of isoflurane anesthesia on systemic
and hepatic circulation in the dog**

Yasuo HIRAI

Department of Anesthesiology and Resuscitology,

Okayama University Medical School, Okayama

(Director: Prof. F. Kosaka)

The systemic and hepatic circulation dynamics of 30 mongrel dogs were investigated during and after isoflurane anesthesia at concentration of 1.5, 2.2, and 3.0%. Alveolar and arterial isoflurane concentrations increased rapidly after starting inhalation, and decreased rapidly after stopping of inhalation. At the 3 concentrations, MAC was about 1, 1.5, and 2, respectively. Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), and cardiac index (CI) all decreased dose-dependently after starting inhalation. After stopping inhalation, MAP recovered rapidly, but the recovery of HR was slow and the recovery of CI was poor. Hepatic arterial blood flow (HABF), portal venous blood flow (PVBF), and hepatic tissue blood flow (HTBF) decreased dose-dependently after starting inhalation. After stopping inhalation, HABF and HTBF recovered rapidly, but the recovery of PVBF was poor. Arterial isoflurane concentrations correlated with MAP, CI, HABF, PVBF, THBF, and HTBF. HABF was correlated with MAP, and PVBF was correlated with CI. Systemic vascular resistance (SVR) and mesenteric vascular resistance (MVR) changed similarly during and after inhalation of isoflurane.