



## Comparison of the Epinephrine-induced Arrhythmogenic Effect of Sevoflurane with Isoflurane and Halothane

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 今村, 聡 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1312">http://hdl.handle.net/10271/1312</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 35号	学位授与年月日	昭和62年12月4日
氏 名	今 村 聡		
論文題目	<p>Comparison of the Epinephrine-induced Arrhythmogenic Effect of Sevoflurane with Isoflurane and Halothane  (セボフルレン麻酔下の、エピネフリンに対する心筋感受性—イソフルレン、ハロセン麻酔との比較—)</p>		

Comparison of the Epinephrine-induced Arrhythmogenic Effect of Sevoflurane with Isoflurane and Halothane

(セボフルレン麻酔下の、エピネフリンに対する心筋感受性—イソフルレン、ハロセン麻酔との比較—)

論文の内容の要旨

麻酔中は外因性、内因性のエピネフリンが血中に増加する可能性が高い。そこで優れた麻酔薬の特質として、エピネフリンに対する心筋の感受性を高めないことが挙げられる。従来いくつかの麻酔薬に関してこのエピネフリン感受性について検討され、ことにハロセンの特異的な感受性の亢進は良く知られている。セボフルレン (fluoromethyl 2,2,2-trifluoro-1-[trifluoromethyl]ethyl ether) は非爆発性で、導入、覚醒が非常に速やかな吸入麻酔薬として臨床に導入されようとしているが、未だ定量的な方法でエピネフリンに対する心筋の感受性への影響は調べられていない。本研究は、セボフルレン麻酔下にエピネフリンを投与し Arrhythmogenic Dose of Epinephrine (以下 ADE と略す) を求めることでこの影響を調べ、イソフルレン、ハロセンとの比較、検討を行った。実験動物は雑種成犬を用いた。同一犬において3種類の薬剤を調べることを原則とした。一回の実験においては、一種類の薬剤のみを調べ、同一犬において異なった薬剤を実験するときは、最低1週間の間隔をあけた。麻酔前は絶食とし前投薬は投与しなかった。麻酔の導入は、その実験の対象となる薬剤のみを使用し、マスクあるいは箱の中で緩徐導入したのち、筋弛緩薬なしで気管内挿管を行った。麻酔の維持は純酸素吸入下に 1.25 MAC (Minimum Alveolar Concentration) の終末呼気濃度となるよう気化器を調節した (それぞれの麻酔薬の 1 MAC はセボフルレン 2.36%、イソフルレン 1.39%、ハロセン 0.89% とした)。心電図Ⅱ誘導、観血的動脈圧、終末呼気二酸化炭素分圧をモニターをし、45分間の恒常状態が得られたところで、末梢静脈より生理食塩水にて希釈されたエピネフリンを Pace らの方法に準じて、持続的に3分間投与し、15秒間に4個以上の心室性不整脈を生じるまで順次投与濃度を上昇させた ( $0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 \dots \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )。この不整脈を生じたときのエピネフリン注入速度、および同時に採血測定された血清エピネフリン濃度を ADE とし、心筋の感受性の指標とした。

上記の実験の結果得られた各麻酔薬の ADE は以下のごとくであった。

セボフルレンの ADE : 注入速度	$17.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
血清エピネフリン濃度	$275.7 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$
イソフルレンの ADE : 注入速度	$6.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
血清エピネフリン濃度	$149.2 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$
ハロセンの ADE : 注入速度	$1.9 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
血清エピネフリン濃度	$39.1 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$

セボフルレン、イソフルレンの ADE (注入速度、血清エピネフリン濃度両者は、ハロセンに比較し  $P < 0.05$  で有意に高値であったが、セボフルレン、イソフルレン間には有意差はなかった。しかし同一犬における両麻酔薬の比較では、セボフルレンの方が ADE が高い傾向にあった。ハロセンに関しては従来 Pace の方法によって調べられたいくつかの ADE の報告とほぼ同様の結果が得られた。イソフルレンに関しては、今回の実験とは異なった方法によりハロセンと比較されている。それらによるとイソフルレンは、エピネフ

リンによる心筋の感受性を高めにいくと報告されている。今回より定量的に比較を行い、従来の報告を支持する結果が得られた。セボフルレンについては、初めて定量的方法で比較を行い、ハロセンより明らかに優れていた。またイソフルレンに比較しても同等あるいはそれ以上の結果だった。今回の実験結果より、手術中にエピネフリンを局所あるいは全身的に投与する可能性のある例や、内因性に高濃度のエピネフリンが放出される可能性のある例（褐色細胞腫など）の麻酔においては、セボフルレンは有用であることが判った。

### 論文審査の結果の要旨

麻酔に伴う心室性不整脈は、重篤な不整脈の発生につながり危険である。不整脈発生原因の一つはカテコールアミンである。麻酔、手術操作に伴う内因性カテコールアミンの上昇のみならず、局所の止血を目的にカテコールアミンが投与される機会も多く、カテコールアミンを投与しても不整脈の発生が起これば麻酔薬が求められる。

申請者は、最も頻繁に用いられるハロセンと新しく臨床に導入されようとしているイソフルレン、セボフルレンの三種の麻酔薬とカテコールアミンとの相互作用による不整脈発生の程度を犬を用いて比較した。三種の麻酔薬で同程度に麻酔をかけた犬にエピネフリンを投与し、15秒間に4個以上の心室性不整脈が発生するまでのエピネフリン投与量を指標とした。

その結果ハロセンに比しイソフルレン、セボフルレン麻酔下では不整脈発生に要するエピネフリン量は有意に多かった。しかしイソフルレンとセボフルレンとの間には有意の差はなかった。すなわちイソフルレン、セボフルレンはハロセンより優れた麻酔薬である。なかでも導入、覚醒の速やかさなどの点を考慮するとセボフルレンはより優れた麻酔薬と考えられる。この様な定量的方法でセボフルレンについてのエピネフリンの心筋感受性を調べた実験は他にはなく有意義なデータである。

以上の論文内容について下記の質問や問題点が指摘された。

1. 同一実験を繰り返し行った場合の再現性
2. 個体差やバラツキの程度
3. 麻酔による血行動態の変化の有無
4. 不整脈の数以外に型についての検討は行ったか
5. 心筋自体への直接作用の検討の有無
6. 同一犬で3種の麻酔薬を使用した場合の順序の決め方
7. 麻酔薬の構造と麻酔効果、エピネフリン不整脈発生との関連性
8. 不整脈発生への脂肪酸関与の可能性

以上に対し、申請者はおおむね適切な解答を行い、問題点についても今後検討するとの解答を得た。その結果、本研究論文は学位授与に値するものと全審査員が判定した。

論文審査担当者	主査	教授	中 島 光 好		
	副査	教授	藤 瀬 裕	副査	教授 山 崎 昇
	副査	助教授	佐 藤 一 雄	副査	助教授 原 田 幸 雄