

# セボフルレン麻酔の小手術侵襲に及ぼす影響

—各種血漿ホルモン濃度と循環動態の変化を指標に—

新潟大学医学部麻酔学教室（主任：下地恒毅教授）

野 口 良 子

Effects of Sevoflurane on Minor Surgical Stress  
—Viewed from Plasma Levels of Various Hormones  
and Hemodynamic Changes—

Ryoko NOGUCHI

*Department of Anesthesiology,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Koki SHIMOJI)*

To evaluate the effect of sevoflurane-nitrous oxide anesthesia on stress responses during and after surgery, we measured plasma concentrations of epinephrine, norepinephrine, cortisol and  $\beta$ -endorphin in nine adult patients who underwent minor ear operations.

Sevoflurane-nitrous oxide anesthesia had no significant effects on plasma levels of epinephrine, norepinephrine and cortisol but decreased plasma  $\beta$ -endorphin level just before the start of operations (15 min after endotracheal intubation). There were no significant changes in plasma epinephrine, norepinephrine and  $\beta$ -endorphin in response to surgical stress under sevoflurane-nitrous oxide anesthesia. Even during recovery periods from anesthesia, no significant increases in catecholamines and  $\beta$ -endorphin were found. On the other hand, plasma cortisol gradually increased during the late stage of surgery, during which concentrations of sevoflurane in blood were decreased, and during the recovery periods.

There was no significant correlations between plasma catecholamines and cortisol or hemodynamics (mean arterial blood pressure and heart rate).

Although previous studies have demonstrated that the activation of  $\beta$ -endorphin system is linked to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, there was no significant cor-

---

Reprint requests to: Ryoko NOGUCHI,  
Department of Anesthesiology, Niigata  
University School of Medicine,  
Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951,  
JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部麻酔学教室

野口良子

relation between plasma cortisol and  $\beta$ -endorphin levels in our study. Further, there was no significant correlation between plasma  $\beta$ -endorphin and hemodynamics.

These results suggest that sevoflurane, a new fluorinated inhalation agent, itself does not have any significant effects on  $\beta$ -endorphin system and sympatho-adrenal or adrenocortical system, but suppress their responses to the minor surgical stress.

Key words: sevoflurane, stress hormone, plasma catecholamine, plasma cortisol, plasma  $\beta$ -endorphin, hemodynamics

セボフルレン, ストレスホルモン, 血漿カテコラミン, 血漿コルチゾール, 血漿 $\beta$ -エンドルフィン, 循環動態

## I. はじめに

近年, 各種微量ホルモン測定系の進歩を背景に, 手術侵襲は生体に対するストレス反応として, 自律神経系, 内分泌系及び免疫機構に大きな影響をもたらすことが知られている<sup>1)2)</sup>. 麻酔自体も手術侵襲同様に生体にストレスとして作用するが, 手術侵襲に比し, はるかにその影響は小さいと考えられている<sup>1)</sup>. 麻酔の主な目的は, 手術侵襲による急性の過剰なストレス反応から生体を防御することにある<sup>1)</sup>.

新しいハロゲン化吸入麻酔薬であるセボフルレンは, 導入・覚醒が迅速であり, 呼吸・循環に対する抑制作用が弱く, 肝・腎機能への影響も少ないなどの利点を有する<sup>3)</sup>. 世界に先駆けて1990年より本邦で臨床使用が導入されている. ところでセボフルレン麻酔および手術侵襲のヒトにおける各種内分泌系機能に及ぼす影響についての研究がまだ少なく, 主に村川らの<sup>4)~9)</sup>一連の報告が知られているだけである.

そこで本研究では, 麻酔管理のなかで, 最も基本と考えられる比較的小手術患者を対象として, 血中溶解セボフルレン濃度も経時的に測定しながら, セボフルレン麻酔下(笑気併用)の手術侵襲が生体の種々の内分泌系に与える影響を, ストレスホルモンであるカテコラミン, コルチゾール,  $\beta$ -エンドルフィンの各血漿濃度を指標として検討した. さらに内分泌系の反応と密接な関係を有すると考えられる循環動態とこれらのパラメーターとの相関関係についても検討を加えた.

## II. 研究方法

### 1. 対象

新潟大学医学部附属病院にて定時(午前9時開始)手術を受けた患者で, 本研究の趣旨を十分に説明し, 承諾の得られた22~54歳の男女合計9人を対象とした. これ

らの患者は, 全身状態の良好な術前 ASA 分類1または2で, 内分泌系はじめ, 呼吸・循環系, 肝・腎機能, 中枢神経系に異常がなく, 侵襲の小さい耳鼻科手術を主体に選択した. 術中エピネフリン使用例はなかった.

### 2. 麻酔方法

前投薬としてヒドロキシジン 50 mg, アトロピン 0.5 mg を麻酔導入45分前に筋注した. 麻酔の導入は, 午前8時20分より開始した. 手術室に入室後, 静脈路の確保と観血的動脈圧測定及び各種血漿ホルモン採血用に20ゲージテフロンカテーテルのカニューレションを行なった. その後, 10分待ち, 導入前の諸測定を施行した.

3分間の純酸素吸入後, 笑気 4L/分, 酸素 2L/分の併用下にセボフルレンによる緩徐導入を行なった. セボフルレンの吸入濃度は0.5%から開始し, 最高4%まで漸増した. 睫毛反射の消失後は, 呼吸ガスモニター(DA-TEX 社製, Normocap<sup>®</sup>)で終末呼吸炭酸ガス濃度が $5.5 \pm 0.5\%$ になるようにマスクで用手工呼吸を行なった. その後疼痛反応の消失を確認し, サクシニルコリン 1 mg/kg の静注後気管内挿管を行なった. セボフルレンの吸入濃度は, 入眠直後から循環動態の変動に応じて1.5~2.5%の範囲で適宜調節し, 麻酔を維持した. 術中筋弛緩薬は使用しなかった. 輸液は乳酸加リンゲル液を 5~6 ml/kg/hr の速度で点滴静注した.

### 3. 採血方法および採血時間

採血は, 麻酔導入直前(S1, 対照値), 挿管直前(S2, 導入開始後 $7.9 \pm 2.2$ 分: 平均 $\pm$ 標準誤差), 挿管後1分(S3), 挿管後15分(S4, 導入開始後 $22.0 \pm 4.3$ 分), 手術開始後1分(S5), 手術開始後30分(S6), 手術終了直前(S7, セボフルレン吸入濃度は維持期の50%前後, 手術終了と同時にセボフルレン-笑気の吸入を終了), 抜管後1分(S8, 呼名開眼確認後抜管), 回復室退室時(S9, 手術終了後60分)の計9回施行した. 橈骨動脈内留置カテーテルより1回量 10 ml 採血し, ただちに ED-

TA-2Na 加試験管にて冷却遠沈し、血漿分離後測定まで $-80^{\circ}\text{C}$ で凍結保存した。

#### 4. 測定項目および測定方法

血漿カテコラミンの測定は、電気化学検出器を用いた高速液体クロマトグラフィー<sup>10)</sup> (HPLC-EC システム, Shimadzu LC-3A, LC-4B) にて行なった。回収率は、エピネフリン (以下E), ノルエピネフリン (以下 NE) とともに55~90%であった。アッセイ内変動係数は、E, NE はそれぞれ4.5%, 6.5%, アッセイ間変動係数は、E, NE はそれぞれ24.1%, 18.7%であった。検出限界は、E, NE とともに10 pg/ml であった。

血漿  $\beta$ -エンドルフィン (以下  $\beta$ -Ep) の測定は、ラジオイムノアッセイ法にて行なった。測定は2回行なった。用いた抗  $\beta$ -Ep 血清は、 $\beta$ -Ep とは100%,  $\beta$ -リボトロピン,  $\delta$ -Ep とはそれぞれ50%, 11%の交叉反応比率を有したが、ACTH および  $\alpha$ -,  $\gamma$ -Ep とは全く反応しなかった。アッセイ内変動係数は5~10%, アッセイ間変動係数は、10~50%であった。最小検出限界は15 pg/ml であった。

血漿コルチゾールの測定も同様にラジオイムノアッセイ法にて行なった。測定は2回行なった。アッセイ内変動係数は3~4%, アッセイ間変動係数は4~5%, 最小検出限界は1.0  $\mu\text{g}/\text{dl}$  であった。

循環系のパラメーターとしては、平均動脈圧と心拍数を取り上げた。同時に動脈血ガス分析および血清電解質濃度の測定も施行した。さらに各測定時点における動脈血中溶解セボフルレン濃度をガスクロマトグラフィー法<sup>11)</sup> (Shimadzu GC-6AM, BGS-1A) により測定した。

#### 5. 統計処理

得られた測定値の統計学的処理は、Student の non paired あるいは paired t-test によって検定し、 $p<0.05$  で有意差があるとした。

なお、セボフルレンは丸石製薬会社により提供された。

### III. 結 果

対象患者の年齢、体重、手術時間、麻酔時間、出血量、輸血量を表 1-A に示した。麻酔導入から覚醒までの全経過において著しい低血圧、アシドーシス、低酸素血症、低体温、電解質異常はみられず、輸血を必要とした症例もなかった。覚醒は全例迅速で、麻酔薬吸入終了後、 $12.2 \pm 1.9$  分 (平均 $\pm$ 標準誤差) で抜管が可能であった。

#### 1. 血漿カテコラミン濃度の変化 (図 1-A, 1-B)

血漿 NE, E 濃度の経時的推移を図 1-A に示した。

麻酔導入前の対照値は、それぞれ  $2.7 \pm 1.6$ ,  $1.1 \pm 0.4$  ng/ml であった。導入後、気管内挿管直前 (S2) で、NE は低下傾向、一方Eは上昇傾向を示し、挿管直後 (S3) に NE は、さらに有意に低下した ( $p<0.05$ )。挿管後、手術侵襲の開始されないセボフルレン-笑気麻酔の安定した時点 (S4) では、挿管直前とは逆に NE は上昇傾向、Eは低下傾向を示したが、いずれも有意ではなかった。その後、Eは執刀直後 (S5) から覚醒後まで有意な変動がみられなかった。NE はデータのばらつきが大きく、対照値に比し有意の変化を示さなかった。

ところで9例中4例は、覚醒直後より疼痛の訴えが著しかった。そこで retrospective に術後疼痛の有無により2群に分け、両群の血漿カテコラミン濃度の経時の変化を図 1-B に示した。術後疼痛を訴えた (以下P+) 群では、全経過において NE は比較の変動がみられず、ばらつきも小さかったが、逆にEは変動とばらつきが大きい傾向がみられた。一方疼痛を訴えなかった (以下P-) 群では、NE の変動とばらつきが大きく、Eはその

表 1-A 対象患者の背景因子

項 目	Mean $\pm$ SE
年 令 (才)	41.2 $\pm$ 4.4
体 重 (Kg)	57.3 $\pm$ 3.2
手術時間 (分)	131 $\pm$ 28
麻酔時間 (分)	180 $\pm$ 27
出血量 (g)	141 $\pm$ 21
輸血量 (ml)	1,260 $\pm$ 126

n = 9, 全症例

表 1-B 対象患者の背景因子

項 目	P+群※	P-群§
患者数 (人)	4	5
年 令 (才)	38 $\pm$ 8.3	44 $\pm$ 5.2
体 重 (Kg)	53.6 $\pm$ 5.4	60.2 $\pm$ 3.8
手術時間 (分)	116 $\pm$ 45	139 $\pm$ 38
麻酔時間 (分)	161 $\pm$ 45	195 $\pm$ 36
出血量 (g)	125 $\pm$ 32	154 $\pm$ 52
輸血量 (ml)	1,138 $\pm$ 157	1,360 $\pm$ 191

(Mean  $\pm$  SE)

\* ; 2 群間に有意差あり ( $P<0.05$ )

\*\* ; 2 群間に有意差あり ( $P<0.01$ )

※ ; P+群-術後疼痛を訴えた群

§ ; P-群-術後疼痛を訴えなかった群

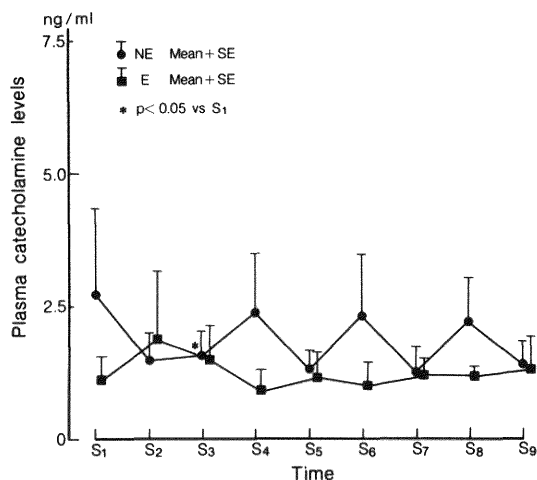


図 1-A セボフルレン麻酔における血漿カテコラミン濃度の経時的変化 (n=9)

Time: S<sub>1</sub>; 導入直前, S<sub>2</sub>; 挿管直前, S<sub>3</sub>; 挿管後1分, S<sub>4</sub>; 挿管後15分, S<sub>5</sub>; 手術開始後1分, S<sub>6</sub>; 手術開始後30分, S<sub>7</sub>; 手術終了直前, S<sub>8</sub>; 抜管後1分, S<sub>9</sub>; 回復室退室時。(以下の図においても S<sub>1</sub>, ……S<sub>9</sub> は本図と同じ)

変動, ばらつきともに小さい傾向がうかがえた。群間では, P+群のEがP-群に比し, 全経過を通じて高い傾向にあったが有意ではなかった。

## 2. 血漿コルチゾール濃度の経時的変化 (図 2-A, 2-B)

血漿コルチゾール濃度の経時的変化 (図 2-A) では, セボフルレン吸入および挿管操作, 手術侵襲による有意の変動は認められず, 手術終了直前から覚醒につれて対照値に比し, 有意 ( $p < 0.05$ ) の上昇がみられた。導入前の対照値は,  $8.5 \pm 1.4 \mu\text{g/dl}$  と正常範囲 ( $6 \sim 7 \mu\text{g/dl}$ )<sup>12)</sup> 内であった。

図 2-B にカテコラミンの場合と同様に術後疼痛の訴えの有無により2群に分けて示した。P+群では, 全例 (4例) が鎮痛薬の投与により鎮痛がえられた後も, 対照値の3倍に増加したままであった。P-群は, 覚醒後上昇傾向を示したが有意ではなかった。対照値においてP+群がP-群に比し, 有意に ( $p < 0.05$ ) に高かった。

## 3. 血漿 $\beta$ -Ep 濃度の変化 (図 3-A, 3-B)

血漿  $\beta$ -Ep 濃度の経時的推移を図 3-A に示した。麻酔導入前値は,  $89.6 \pm 10.9 \text{ pg/ml}$  であった。挿管直前 (S<sub>2</sub>) には, 低下傾向を示し, 挿管直後 (S<sub>3</sub>) に再び導入前値まで回復する傾向がみられた。麻酔の安定し

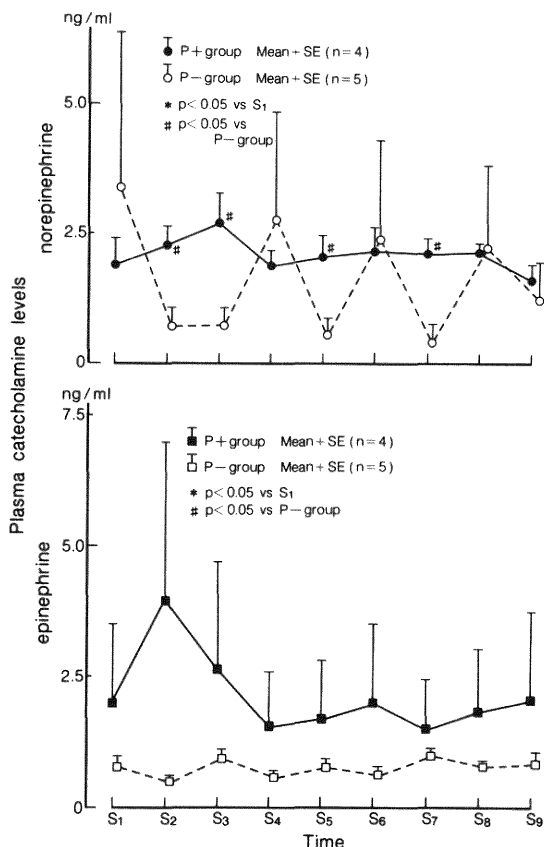


図 1-B セボフルレン麻酔における血漿カテコラミン濃度の経時的変化  
一術後疼痛の有無による2群間の比較—  
P+group=術後疼痛を訴えた群  
P-group=術後疼痛を訴えなかった群

た時点 (S<sub>4</sub>) では, 導入前値の60%と有意 ( $p < 0.05$ ) に低下した。手術開始直後より再び回復傾向がみられ, 導入前値との有意差はなくなった。その後は覚醒以降も有意の変動を示さなかった。

図 3-B に同様に術後疼痛の訴えの有無で検討した結果を示した。全経過を通じ, 2群間に有意差はなかったが, P+群は, 回復室における時点 (S<sub>9</sub>) では, すでに鎮痛薬の投与後にもかかわらず, 有意ではないがP-群に比し, 1.5倍高い傾向がみられた。

## 4. 循環動態の変化 (図 4-A, 4-B)

平均血圧と心拍数の経時的推移を図 3-A に示した。導入直後 (S<sub>2</sub>) に血圧低下, 心拍数増加傾向がみられたが, 有意差はなかった。挿管直後に, 血圧, 心拍数と

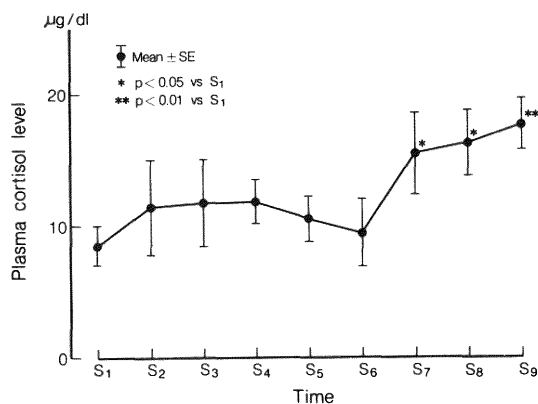


図 2-A セボフルレン麻酔における血漿コルチゾール濃度の経時的変化 (n=9)  
S<sub>9</sub> 以外は正常値<sup>12)</sup> 内変動と考えられる。

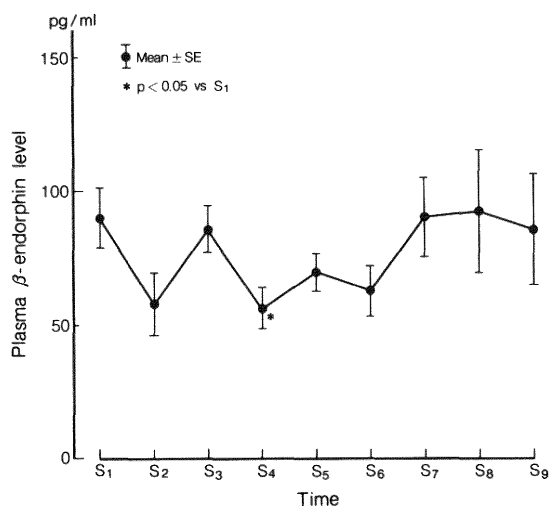


図 3-A セボフルレン麻酔における血漿β-エンドルフィン濃度の経時的変化 (n=9)

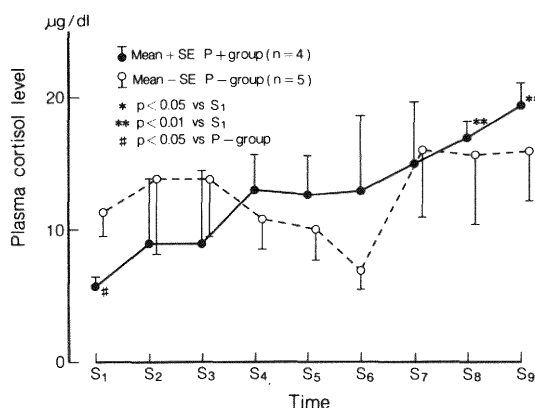


図 2-B セボフルレン麻酔における血漿コルチゾール濃度の経時的変化  
—術後疼痛の有無による2群間の比較—  
P+group, P-group については  
図 1-B 参照。

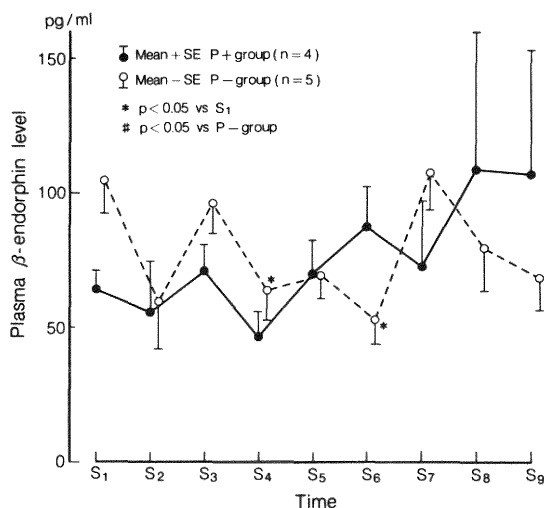


図 3-B セボフルレン麻酔における血漿β-エンドルフィン濃度の経時的変化  
—術後疼痛の有無による2群間の比較—  
P+group, P-group については  
図 1-B 参照。

も有意 (それぞれ  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) に上昇した。モニター上、挿管に伴うこれらの血圧および心拍数の変化は、平均数十秒でほぼ対照値に戻った。この間、不整脈はみられなかった。その後、心拍数は安定して有意の変化はみられず、一方血圧は、手術終了直前 (S7) まで有意 ( $p < 0.01$ ) に低下し、覚醒と同時に対照レベルに戻った。

図 4-B に各種血漿ホルモン濃度と同様に、術後疼痛の訴えの有無から循環動態の変化を2群に分けて示した。血圧、心拍数ともに2群とも同様の経時的変化を示し、群間に有意差はなかった。

## 5. 血中溶解セボフルレン濃度の変化 (図 5)

麻酔導入後、呼名反応消失 ( $2.2 \pm 0.8$  分: 平均 ± 標準誤差) の時点では、 $0.347 \pm 0.169$  mM/L であった。挿管直前 (S2) には、さらに高濃度となり、全経過中、最高濃度を示した。手術操作開始前、麻酔の安定している時点 (S4) では、S2 に比し、若干の減少傾向がみら

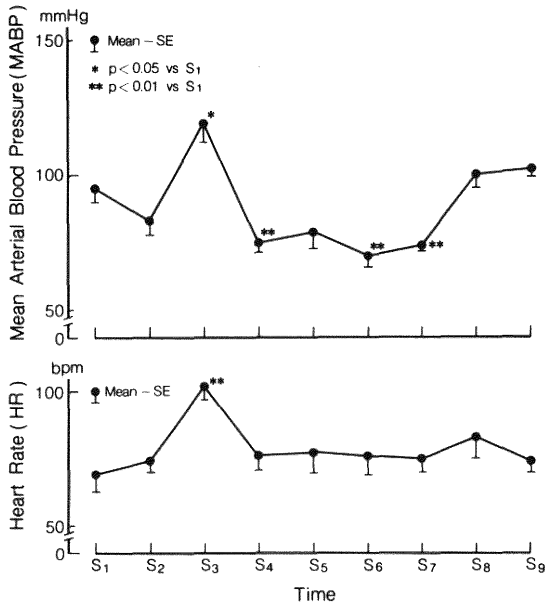


図 4-A セボフルレン麻酔における循環動態の経時的変化 (n=9)

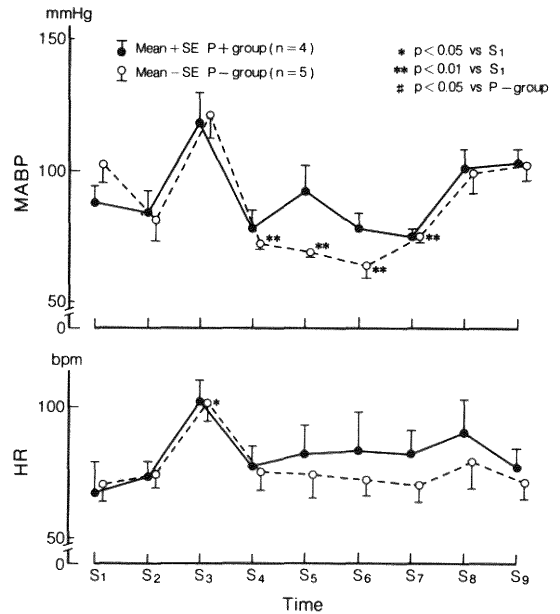


図 4-B セボフルレン麻酔における循環動態の経時的変化  
—術後疼痛の有無による2群間の比較—  
P+group, P-group については  
図 1-B 参照。

表 2 各パラメーター間の相関について

項目 \$	n	相関係数 ( $r$ )	有意差 (P-values)	項目	n	相関係数 ( $r$ )	有意差 (P-values)
$\beta$ -Ep vs NE	68	-0.211	NS	E vs Cortis.	54	-0.088	NS
$\beta$ -Ep vs E	59	0.098	NS	E vs MABP	61	-0.073	NS
$\beta$ -Ep vs Cortis.	64	0.213	NS	E vs HR	61	0.032	NS
$\beta$ -Ep vs MABP	69	0.214	NS	E vs S-conc.	32	0.104	NS
$\beta$ -Ep vs HR	69	0.065	NS	Cortis. vs MABP	66	0.299	P<0.05
$\beta$ -Ep vs S-conc.	36	-0.273	NS	Cortis. vs HR	65	0.426	P<0.01
NE vs E	61	0.036	NS	Cortis. vs S-conc.	36	-0.516	P<0.01
NE vs Cortis.	61	0.078	NS	MABP vs HR	81	0.418	P<0.05
NE vs MABP	71	0.062	NS	MABP vs S-conc.	39	-0.554	P<0.01
NE vs HR	71	0.050	NS	HR vs S-conc.	39	-0.059	NS
NE vs S-conc.	37	0.145	NS				

\$ :  $\beta$ -Ep;  $\beta$ -エンドルフィン, NE; ノルエピネフリン, E; エピネフリン,  
cortis.; コルチゾール, MABP; 平均血圧, HR; 心拍数,  
S-conc.; 血中セボフルレン濃度

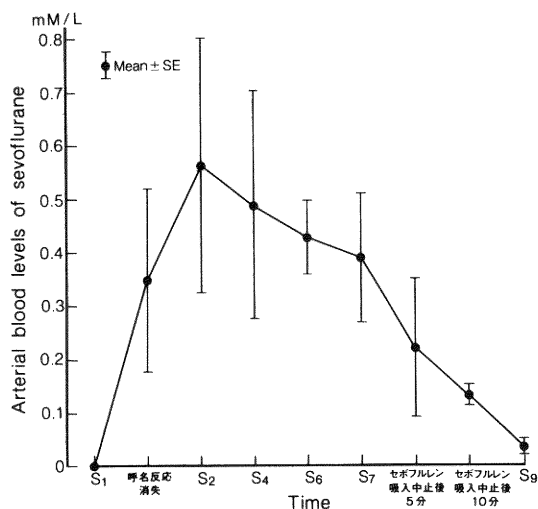


図 5 血中溶解セボフルレン濃度の経時的変化 (n=9)

S1, S2, S4, S6, S7, S9 は図 1-A 参照。  
呼名反応出現時間 (セボフルレン吸入中止後):  $12 \pm 2.7$  分 (Mean  $\pm$  SE)

れたが有意ではなかった。その後、手術開始後30分 (S6) では、S4 とほぼ同値であった。手術終了直前 (S7) の時点では、セボフルレンの吸入濃度を維持期の50%前後にまで下げたことと呼応して S6 の濃度のおよそ80%に減少していた。セボフルレンの吸入中止後、5分、10分、60分の血中濃度はすみやかに減少し、回復室退室時点 (S9) では、S6 の濃度の8%にまで低下していた。なお呼名反応はセボフルレンの吸入中止後  $12 \pm 2.7$  分 (平均  $\pm$  標準誤差) で出現した。

#### 6. 各パラメーター間の相関関係 (表 2)

9症例における全測定値を用いて、 $\beta$ -Ep, NE, E, コルチゾール, 平均血圧, 心拍数, 血中溶解セボフルレン濃度の各種パラメーターそれぞれ2間の相関を検討した。コルチゾールと平均血圧 ( $r=0.299$ ,  $p<0.05$ ), コルチゾールと心拍数 ( $r=0.462$ ,  $p<0.01$ ), コルチゾールと血中溶解セボフルレン ( $r=-0.516$ ,  $p<0.01$ ), 平均血圧と血中溶解セボフルレン ( $r=-0.554$ ,  $p<0.01$ ), 平均血圧と心拍数 ( $r=0.418$ ,  $p<0.01$ ) の各間に相関が認められた。その他のパラメーター各間には有意の相関は認められなかった。

## IV. 考 察

セボフルレンは、血液/ガス分配係数が0.59と低い

ことを反映して、導入・覚醒がきわめて早い。さらに呼吸・循環、肝など重要諸臓器への影響も少なく、より理想的な新しいハロゲン化吸入麻酔薬としての期待が大きい<sup>3)</sup>。従って、本研究で対象とした耳鼻科の小手術や外来手術等の全身麻酔に適していると考えられる。本研究では、手術侵襲が引き起こす種々のストレス反応に対するセボフルレンの影響をストレスホルモンと考えられている血漿カテコラミン、コルチゾール、 $\beta$ -Ep 濃度の変動を指標として検討した。

### 1. 血漿カテコラミン濃度に及ぼす影響

本研究における麻酔導入前値の NE, E はともに諸家の報告している安静時仰臥位の正常値<sup>13)</sup>に比べ、かなり高値であった。特に血漿E濃度が高かった理由として、動脈血採血<sup>14)</sup>及び不十分な前投薬による精神的ストレスなどが考えられた。Kumar ら<sup>15)</sup>は、術前不安により、交換神経—副腎髄質系が賦活され、血漿Eが増加すると述べている。E分泌は、術前の精神状態に近い受動的な不安や恐怖に関係するとも言われている<sup>16)</sup>。今回の測定条件下では、日内変動、性差、加齢<sup>17)</sup>などの生理的要因が大きな影響を及ぼしたとは考えにくい。また本研究では正常換気を行い、著しい低血圧を避けるよう配慮したので、高炭酸ガス血症に対する代償的な交感神経の緊張増加による影響<sup>18)</sup>は考えにくい。

本研究では、血漿 NE が挿管直後に導入前値に比し、有意に低下した以外、血漿 NE, E とも全経過を通じて、導入前値と同レベルにとどまった。村川ら<sup>8)</sup>もセボフルレン麻酔自体では、血漿カテコラミン濃度に大きな変化を引き起こさなかったと報告しており、著者らの結果とはほぼ一致した。本研究の対象患者に匹敵する村川ら<sup>8)</sup>の非開腹術群では手術中、覚醒ともに血漿 NE, E, ドパミン (以下 DA) 濃度に有意の変化がないが、開腹術の侵襲により NE, E ともに有意に上昇したと述べており、セボフルレン麻酔下でも、手術侵襲の程度の差異が影響を及ぼすことを示唆している。著者らも血漿 DA 濃度を測定したが、検出限界 (10 pg/ml) 以下が多く、信頼にたる測定結果が得られなかった。

原ら<sup>19)</sup>は、小侵襲手術における尿中遊離型 NE の上昇から、セボフルレン麻酔下での手術侵襲による交感神経系の活動性亢進を示唆している。原ら<sup>19)</sup>、柴田ら<sup>20)</sup>は、定常状態の得がたい術中の交感神経活動性の指標として、血漿カテコラミン濃度より尿中カテコラミンの濃度の方が優れていると述べている。一方三浦ら<sup>18)</sup>は、血漿カテコラミンは、組織の取込みや代謝などの影響も一部受けるが、血中濃度は組織の生合成能と密接に相関

し、刻一刻と変化する交感神経活動の鋭敏な指標になりうると意義づけている。また本来の薬理学的活性を示すのは、血漿中の遊離型カテコラミンである<sup>21)</sup>が、測定上の問題から本研究を含めて、通常は遊離、抱合型ともに含む総カテコラミンとして測定されている。

ところで本研究終了後、Katoh ら<sup>22)</sup>により、日本人成人のセボフルレンの MAC は 1.71 %、さらに 63.5 % 笑気併用下の MAC は 0.66 % と報告された。これを基準にすると、本研究でのセボフルレンの吸入濃度は、比較的高濃度だったことになる。血中セボフルレン濃度からもその点がうかがえた。Lacoumenta ら<sup>23)</sup>の報告は、手術患者を対象にして 2.1 MAC と 1.2 MAC のハロセン麻酔では、濃度差に起因する内分泌反応の違いを認めていない。セボフルレンでも同様の傾向を示すかは今後の研究を待たねばならない。

全身麻酔と手術侵襲の血漿カテコラミンに及ぼす影響については、これまで多くの報告<sup>24)25)</sup>があるが、手術侵襲の程度、測定感度などにより同じ麻酔薬でも相反する成績が得られている。今回はマスクによる緩徐導入を行なったが、Joyce ら<sup>26)</sup>によりマスクの刺激による血漿カテコラミンの上昇は否定されている。ハロゲン化吸入麻酔薬では、ハロセン麻酔のみでは血漿カテコラミン濃度に変化はない<sup>24)</sup>が、70%笑気を併用すると血漿カテコラミンが上昇する<sup>27)</sup>という従来の報告や、最近では、笑気の交感神経刺激作用は少ないとの考えが一般的であり、むしろハロセン自体でも血漿 NE が上昇する<sup>28)</sup>との報告があり、今のところ定説が得られていない。本研究では66%笑気併用で導入後血漿 NE が低下傾向を示したことから、セボフルレンはハロセンとは異なる薬剤間干渉作用があるかもしれない。さらにエンフルレン麻酔自体は、血漿カテコラミン濃度を変化させず<sup>24)</sup>、イソフルレンは術中の交感神経—副腎髄質系の緊張を抑制し、血漿 E 濃度の上昇がみられない<sup>29)</sup>などの報告があり、いずれも本研究のセボフルレンの結果と類似している。

気管内挿管は交感神経系の反射性緊張亢進を生じ、とくに NE 優位のカテコラミン分泌を促進すると言われる<sup>30)31)</sup>。本研究では、挿管直後血漿 NE は低下し、E は有意の変化がみられなかった。この点については、血漿カテコラミンの血中半減期が1分以内<sup>32)</sup>ときわめて短いためにその変化をとらえられなかった可能性も考えられた。Derbyshire ら<sup>30)</sup>は、挿管により NE のみでなく E も増加する場合は、十分な麻酔深度が得られていないことによると述べていることから、本研究では、挿

管時の麻酔深度は満足すべきレベルにあったと言える。従って浅麻酔下の咽頭展開、気管内挿管が vagal reflex を引き起こし、迷走神経緊張状態から相対的に交感神経活動が減弱した可能性も考えにくい。さらに Rubin ら<sup>33)</sup>、河手ら<sup>34)</sup>は、動物実験において、ハロセン麻酔の吸入濃度増加による侵害刺激に対する E 分泌刺激神経と NE 分泌刺激神経への異なる作用及び副腎髄質のカテコラミン分泌に対する選択的調節性の可能性について示唆している。セボフルレンにも同様の作用があるか、今後詳細な検討を行う必要がある。

術中の血漿カテコラミン濃度に影響にする因子として、手術部位、手術侵襲度(術式を含む)、手術時間、出血量、筋弛緩薬・麻薬の使用、加齢などがあるが、本研究では、耳鼻科小手術を対象としているため、術中筋弛緩薬や麻薬の使用例はなく、その他の因子においても症例による差異は認められなかった。術後にはさらに創部痛や体液バランスなどの要因も加わるが、本研究では後者の関与は、手術内容からみて少ないと考えられた。

セボフルレン麻酔は、今回の臨床試験で、全例覚醒がきわめて速やかで、その上明確に術後疼痛を訴える症例が比較的多いとの印象を持ったことから、retrospective に術後疼痛を訴えた群と訴えなかった群に分け、全症例と同様の検討を行なった。なお2群の背景因子に差はなかった(表 1-B)。疼痛を訴えた患者は、ペンタゾシン 15~30 mg の投与が行われたため測定結果に影響した可能性を否定できない。Tammisto ら<sup>35)</sup>は 1.2 mg/kg のペンタゾシン静注 5 分後に血漿カテコラミンが70%上昇したと報告しているが、著者らの使用量は 0.3~0.5 mg/kg で、投与後40分経過の後に回復室での採血(S9)を施行しているため、ペンタゾシン投与の影響は少ないと考えられた。術後疼痛を訴えた群は、血漿 NE はほとんど変化が見られないのに比し、E はばらつきが大きく、対照値との有意差はないものの導入前から覚醒後までの全経過で疼痛を訴えない群よりも高値を示す傾向がうかがえた。この結果からは、推測の域を出ないが、術前不安が強い、あるいは元来疼痛閾値の低い症例は、手術侵襲や術後疼痛による交感神経—副腎髄質機能の賦活感度がより高い可能性が示唆され、興味深い。また柴田ら<sup>20)</sup>は、エンフルレン麻酔からの覚醒過程で、末梢神経の回復が神経線維の大小、有髄・無髄によって異なる可能性を指摘しており、セボフルレン麻酔でも同様の機序が作用して、まず速やかな A  $\delta$  線維の回復により、疼痛が出現し、ついで有髄の交感神経節前線維の回復により E の分泌が増加し、最後に無髄の交感神経節後線維が



回復する過程が想定される。さらに、痛覚を伴わずに、求心路を通ったインパルスが反射的に副腎-交感神経活性亢進を引き起こす<sup>36)</sup> 可能性も知られており、術後血漿カテコラミンの変動の意味は大変複雑な様相を呈している。

## 2. 血漿コルチゾール濃度に及ぼす影響

血漿コルチゾールは、術前不安による副腎皮質機能亢進から増加すると言われている<sup>1)</sup> が、血漿カテコラミンが術前から高値であったのに比し、導入前値は正常域にあり必ずしも同じ傾向を示さなかった。セボフルレン麻酔自体では、ハロセン<sup>2)</sup>、エンフルレン<sup>2)</sup>と同様に有意の増加を示さなかった。気管内挿管、執刀によっても上昇せず、併用している笑気は血漿コルチゾールを増加させる<sup>37)</sup> ことを考慮すると、今回著者らが使用した2~3 MAC (笑気併用下) のセボフルレンは、挿管、執刀時のストレスによる副腎皮質機能の賦活を抑制していることが推測された。村川ら<sup>4)9)</sup> は、セボフルレン麻酔では、血漿コルチゾール濃度は変化がなく、手術侵襲により増加し、覚醒時にはさらに上昇したと報告している。その程度は非開腹術より開腹術、しかも同じ開腹でも手術侵襲の大きいほうがより有意に高かったと述べている。本研究でも手術終了直前から覚醒にかけて増加し、回復室退室時点では対照値の約2倍であったが、絶対値は正常範囲内にあった。従って今回の様に手術侵襲が小さい場合、術中及び術後ストレスによる副腎皮質機能亢進をセボフルレン麻酔は、完全には抑制しえないが、過剰な反応からは生体を防御しようと考えられた。

また疼痛を訴えた群では、対照値はむしろ疼痛を訴えない群に比し低値だったが、導入、手術、覚醒に伴い徐々に上昇傾向を示し、回復室退室時点では対照値の約3倍の上昇率を示し、絶対値でも疼痛を訴えない群より高い傾向がみられた。手術侵襲の差異による両群の傾向の違いは考えにくく、疼痛刺激に由来する侵害刺激への反応性の差が主な原因と考えられた。血漿カテコラミンなどに比べ、血中半減期が比較的長いこと、鎮痛剤により一時的に鎮痛が得られた後も、高値を持続するものと思われる。さらに疼痛刺激の完全な遮断は、必ずしも侵害刺激の遮断を意味しないことから、2群の反応の差は疼痛以外の因子の関与している可能性もありえる。

## 3. 血漿 $\beta$ -Ep 濃度に及ぼす影響

セボフルレン-笑気麻酔自体では血漿  $\beta$ -Ep 濃度は有意に低下し、手術開始直後に対照値のレベルにまで戻り、術中から覚醒後も増加しなかった。なお対照値が正常値<sup>12)</sup> (14~70 pg/ml) より若干高値だったが、これ

は前述の血漿カテコラミンの術前値同様、前投薬が不十分なため、術前の情動的ストレスを完全には抑制しきれていない<sup>38)</sup> ことを意味すると思われた。

村川ら<sup>6)</sup> は、非開腹術においてセボフルレン麻酔および手術中の血漿  $\beta$ -Ep 濃度の変化はなく、覚醒時に3倍近くにまで増加したと報告している。村川ら<sup>6)</sup> のセボフルレンの報告も含めて既存のハロゲン化吸入麻酔薬のハロセン<sup>39)</sup>、エンフルレン<sup>40)41)</sup>、イソフルレン<sup>39)</sup> は、いずれも麻酔自体では血漿  $\beta$ -Ep 濃度を変化させないとの報告が多い。また本研究でも笑気を併用しているが、鎮痛効果をもたらす30%笑気は、侵害刺激がない状態では血漿  $\beta$ -Ep 濃度を増加させない<sup>42)</sup> ことが報告されており、笑気の本研究結果への影響は比較的少ないと考えられる。今回、セボフルレン麻酔自体で血漿  $\beta$ -Ep 濃度が低下した理由は不明であるが、血漿  $\beta$ -Ep 濃度は主に下垂体から分泌されるホルモン量を反映している<sup>43)</sup> と考えられていることから、セボフルレンの視床下部-下垂体系への直接的抑制効果の可能性も考えられた。また、セボフルレンも含めて、吸入麻酔薬における吸入濃度及び麻酔深度依存性の血漿  $\beta$ -Ep 濃度の変化については、ほとんど知られていないが、今回使用したセボフルレンの吸入濃度が2~3 MAC と高かったことが影響している可能性も否定できない。

さらに術中から術後にかけても村川ら<sup>6)</sup> の報告と異なっていた原因は、前述の麻酔深度の問題の他に、村川ら<sup>6)</sup> の非開腹術群の対象患者が骨に操作の及ぶ整形外科手術であり、本研究の耳鼻科小手術に比し、侵襲度が相対的に大きかったこと、それに関連して術後の疼痛刺激も本研究より強かった可能性などが推測され、これらの要因が、手術後半から覚醒後の血漿  $\beta$ -Ep 濃度の増加につながったものと考えられた。

$\beta$ -Ep は、内因性オピオイドの一つで、鎮痛作用、下垂体ホルモン分泌作用、代謝調節作用、精神神経活動調節作用、鎮座作用、錐体外路作用、他に体温、食欲、血圧、呼吸調節など多彩な生体機能を有する<sup>43)</sup> と言われている。血漿  $\beta$ -Ep は出血性ショック、エンドトキシンショック、体外循環、低酸素血症、低血糖などのストレス負荷後増加することが知られている<sup>2)44)</sup>。手術侵襲によっても増加することが報告されている。しかもストレス負荷後、比較的短時間で反応すると言われており、麻酔及び手術侵襲によるストレス反応を観察するのに血漿  $\beta$ -Ep 濃度は良い指標となりえる。本研究では、気管内挿管1分後の血漿  $\beta$ -Ep 濃度は挿管直前に比し、有意ではないが上昇傾向を示しており、挿管に伴うスト

レスが下垂体からエピソードな分泌を促したとも考えられた。しかし、同時に測定した血漿コルチゾールには有意の変化がなく、両パラメーターの反応時間の差もあるが、Dubois ら<sup>40)41)</sup>の提唱する視床下部—下垂体—副腎皮質系と  $\beta$ -Ep 系との関連性を示唆する結果は得られなかった。

今回術後疼痛を訴えなかった群の血漿  $\beta$ -Ep が覚醒後、対照値に比し、有意ではないが低下傾向を示し、一方術後疼痛を訴えた群では、ベンタゾシンの投与により鎮痛を得て、軽い鎮静状態にありながらむしろ増加傾向を示したことは、前述の血漿Eやコルチゾールの動きにも同様の傾向を認めており、あわせて興味深い。コルチゾールと同様、麻酔からの覚醒によって表面化した術後疼痛に対する生体反応（下垂体—副腎）の強さを反映しているのであろう。ただし症例数が少なく2群間の有意差は認められなかった。 $\beta$ -Ep の生体の疼痛調節については、Clement-Jones ら<sup>45)</sup>の報告があるが、呼吸頻度、循環、体温など術後血漿  $\beta$ -Ep 濃度に影響しうる他の要因を除去した、術後疼痛自体と血漿  $\beta$ -Ep 濃度との関連については、今後の研究課題であろう。

さらに Forman ら<sup>46)</sup>は、若年群（17～25才）と高齢群（57～65才）の2群間で午前中の血漿  $\beta$ -Ep 濃度に差がなかったと述べている。McIntosh ら<sup>47)</sup>は、術前に存在した血漿  $\beta$ -Ep 濃度の日内変動が、特に長時間手術の場合、術後に影響すると報告している。血漿  $\beta$ -Ep 濃度の日内変動は、午前4時から10時にピークを有すると言われている。本研究では、年齢は22～54才で高齢者は含まれていないこと、また全例午前8時20分から導入を開始し、手術時間も平均2時間余であったことから、これら加齢や日内変動の影響はほとんどないものと考えられた。

#### 4. 循環動態への影響

セボフルレンの維持濃度が2～3MACと比較的高かったことが影響したと思われるが、セボフルレンの用量依存性の心血管系抑制作用<sup>3)</sup>により、術中の平均血圧は、臨床的安全範囲内で低く維持された。血圧低下に伴う心拍数の反射性の増加も少なく、術中はほぼ一定していた。

しかし、セボフルレン—笑気麻酔では、気管内挿管時の血圧は、対照値及び挿管直前値に比べ、それぞれ25%、43%上昇し、心拍数もまたそれぞれ47%、37%増加した。これまでの検討より、挿管時の麻酔深度が浅すぎることは否定できることから、今回のように全く合併症のない患者においても、セボフルレン—笑気麻酔のみでは、喉頭展開、気管内挿管に伴う心血管系の反応を完全には抑

制できないことが示唆された。従って、高血圧症例ではCork ら<sup>48)</sup>の報告にみられるように、少量のフェンタニル投与などを考慮すべきであろう。これらの循環動態の反応には一部交感神経系の賦活が関与していると考えられている<sup>30)</sup>が、本研究では、血漿カテコラミンの変動とは一致しなかった。ところでセボフルレンは、ハロセン、イソフルレンに比べ、カテコラミン（エピネフリン）に対する心筋刺激伝導系への感受性が弱く<sup>49)</sup>、本研究でも挿管時の血圧及び心拍数の上昇に伴って不整脈を生じた症例は1例もなく、有利な性質と考えられた。

#### 5. 血中溶解セボフルレン濃度について

本研究では、入眠後、患者の循環動態に応じてセボフルレンの吸入濃度を適宜調節していたために、各採血時点でのデータにばらつきがみられた。動脈血中溶解セボフルレン濃度において5～10mg/dlの間で意識が消失する<sup>50)</sup>と報告されている。本研究でのデータを換算すると、維持期には7.6～11.2mg/dlとなり、十分な血中濃度が維持されていることが判明した。特に著しいストレスの加わる気管内挿管においてその直前の濃度は、経過中の最高濃度を示す症例がほとんどであった。

またセボフルレン吸入中止後は、10分後にすでに維持期のほぼ30%にまで速やかに減少した。こうした血中からのセボフルレンの消失率の早さが他の麻酔薬に類を見ない迅速な覚醒をもたらし、さらには明確な術後疼痛の訴えにつながったものと考えられた。

#### 6. 各パラメーター間の相関について

Dubois ら<sup>40)41)</sup>は、前述したようにストレス下での視床下部—下垂体—副腎皮質系と  $\beta$ -Ep 系の関連性を強く示唆している。このことから血漿  $\beta$ -Ep とコルチゾール濃度の変動に有意の正の相関が期待されたが、本研究結果からは認められなかった。両実測値の変動幅が小さかったことも一因かもしれない。

また  $\beta$ -Ep とカテコラミンについては、大量フェンタニルが侵害刺激に対する血漿カテコラミンの分泌反応を抑制することから、外来性のオピオイドは、単純に  $\beta$ -Ep に代表される内因性のオピオイドのアゴニストとしての作用を表しているとの報告<sup>51)</sup>がある一方、脳脊髄液中に  $\beta$ -Ep を注入すると血漿カテコラミンが上昇するとの報告<sup>52)</sup>もあり、現状では、定説をみていない。

さらに Russell ら<sup>53)</sup>の報告にみられるような血漿 NE と平均血圧間の相関もみられなかった。村川ら<sup>8)</sup>も本研究同様、循環動態の変動パターンと血漿カテコラミン濃度の変動パターンとの一致はみられなかったと報告している。麻酔薬の中樞神経レベルでの NE、E 分泌刺

激系に及ぼす効果が、同一の麻酔深度でも異なることや、さらにその作用は濃度依存性に変化すること<sup>54)</sup>、加わる侵害刺激の程度により、交感神経及び副腎髄質レベルでも NE、E の分泌様式が異なる<sup>34)</sup> ことなどが報告されており、これらの要因が相互に影響しあう結果、NE と E 間また NE/E と各種パラメータ間で単純な相関関係を見いだせなかったものと考えられた。

統計処理をほどこした各種パラメータ間では、血漿コルチゾール濃度と平均血圧/心拍数に正の相関が、また血漿コルチゾール濃度と血中溶解セボフルレン濃度間及び平均血圧と血中セボフルレン濃度間に負の相関が、平均血圧と心拍数間にも有意の正の相関が認められた。麻酔及び手術侵襲下の副腎皮質系の反応パターンと循環動態の変動パターンが一致したことは、ストレスによってもたらされる血中ホルモン環境の変化が一部循環系の変動につながっていることを示唆するものと思われた。

以上、笑気—セボフルレン麻酔自体、導入後、血漿  $\beta$ -Ep 濃度を有意に低下させた以外は、血漿カテコラミン濃度、血漿コルチゾール濃度の有意の変動をもたらしなかった。さらに本研究において対象とした侵襲の小さい手術では、セボフルレン麻酔下の手術侵襲によっても、これら各種血漿ホルモン濃度に有意の変化が認められなかったことから、セボフルレン麻酔は小手術侵襲によって引き起こされるストレス反応としての交感神経—副腎髄質系、副腎皮質系、 $\beta$ -Ep 系の賦活を抑制し、さらに覚醒後の反応も、生体にとっておおむね許容レベル内に抑制しうるものと考えられた。

## V. お わ り に

セボフルレン麻酔下の小手術侵襲が、生体の内分泌系に及ぼす影響を、ストレスホルモンである血漿カテコラミン、コルチゾール、 $\beta$ -エンドルフィン濃度の変動を指標として検索した。合併症のない、高齢者を除く成人予定手術患者を対象とし、血中溶解セボフルレン濃度を測定することで麻酔深度の把握も行った。その結果、笑気—セボフルレン麻酔自体は、麻酔導入後手術侵襲の加わらない麻酔の安定している時間に血漿  $\beta$ -エンドルフィン濃度を低下させた以外他の血漿ホルモン濃度に有意の変化を生じなかった。また手術侵襲及び覚醒後も、血漿コルチゾールが正常値の範囲内で軽度上昇した他は、有意の変動は認められなかった。ただし、従来のハロゲン化吸入麻酔薬に類をみない迅速な覚醒は、明確な術後疼痛の認知をもたらし、手術侵襲が大きい場合、強い侵害刺激として著明なストレス反応を引き起こす可能性も示

唆された。さらに、これら各種血漿ホルモン濃度と循環動態との相関も検討したが、コルチゾールと平均血圧/心拍数間に正の相関がみられた以外は、有意の関連性をみいだせなかった。これらの結果より、新しいハロゲン化吸入麻酔薬であるセボフルレンは、小手術侵襲が引き起こす交感神経—副腎髄質系、副腎皮質系、 $\beta$ -エンドルフィン系のそれぞれの賦活反応を抑制し、過剰なストレス反応から生体を防御しうると考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜わりました恩師新潟大学医学部麻酔学教室下地恒毅教授に深甚なる謝意を表すとともに、ホルモン測定に多大なる御協力を頂いた麻酔学教室の藤原直士博士に心から感謝いたします。

本論文の要旨は、第26回関東地方会（昭和61年，東京），第6回日本臨床麻酔学会総会（昭和61年，仙台）において発表した。

## 参 考 文 献

- 1) 尾山 力，矢尾光憲：侵襲と生体反応．救急医学，8：319～327，1984．
- 2) 若山茂春，尾山 力：麻酔と内分泌系—最近の進歩一．臨床麻酔，12：5～11，1988．
- 3) 池田和之：セボフルレン．臨床麻酔，11：404～405，1987．
- 4) 村川徳昭，佐藤 裕，工藤 剛，工藤美穂子，松木明知，尾山 力：セボフルレン麻酔および手術侵襲の下垂体前葉・副腎皮質系に及ぼす影響．麻酔，36：1058～1063，1987．
- 5) 村川徳昭，佐藤 裕，工藤 剛，工藤美穂子，松木明知，尾山 力：セボフルレン麻酔および手術侵襲の糖代謝に及ぼす影響．麻酔，36：1426～1432，1987．
- 6) 村川徳昭，佐藤 裕，工藤 剛，工藤美穂子，松木明知，尾山 力：セボフルレン麻酔および手術侵襲の血漿  $\beta$ -エンドルフィン様免疫活性，プロラクチン濃度に及ぼす影響．麻酔，36：1971～1977，1987．
- 7) 村川徳昭，佐藤 裕，工藤 剛，工藤美穂子，松木明知，尾山 力：セボフルレン麻酔下における手術侵襲の血漿抗利尿ホルモン，心房性ナトリウム利尿ペプチド各濃度に及ぼす影響．麻酔，38：1195～1200，1989．
- 8) 村川徳昭，佐藤 裕，工藤 剛，工藤美穂子，松木明知，尾山 力：セボフルレン麻酔下における手

- 術侵襲の血漿カテコラミン濃度に及ぼす影響. 麻酔, 38: 1456~1462, 1989.
- 9) 村川徳昭, 坪 敏仁, 小笠原英治, 高橋 敏, 工藤剛, 松木明知: 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—消化器外科と婦人科手術との比較—. 麻酔, 39: 723~727, 1990.
- 10) 丹羽正美, 前村 俊, 尾崎正若: LC-EC システムとその応用. 日本臨床, 42: 196~216, 1984.
- 11) 山田輝夫, 池本 剛, 前田正人, 辻二三夫, 古谷生, 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 (IV). 麻酔, 37: 1174~1179, 1988.
- 12) 矢尾光憲, 本田謙一, 工藤 剛, 中村敏克, 木村邦之, 尾山 力: 脳外科手術における血液及び脳脊髄液中  $\beta$ -エンドフィン濃度の変動. 麻酔, 32: 504~508, 1983.
- 13) 新保慎一郎, 李 鐘三, 中野龍一, 大森芳明, 中野裕: 血中カテコラミンおよび尿中カテコラミンとその代謝物. 日本臨床, 38: 1059~1071, 1980.
- 14) Halter, J.B., Pflug, A.E. and Tolas, A.G.: Arterio-venous differences of catecholamines in man, *Metabolism*, 29: 9~12, 1980.
- 15) Kumar, S.K., Kothary, S.P. and Zsigmond, E.K.: Plasma free norepinephrine in undergoing cardiac surgery, *Acta. Anesth. Scand.*, 22: 593~600, 1978.
- 16) 佐野 勇, 谷口和寛: カテコラミンと精神神経医学, カテコラミン, 今泉礼治編. 医学書院, 東京, 261~281, 1968.
- 17) 橋崎和子, 後藤真理子, 長田高夫, 長田洋文, 関谷基子, 松本博光, 春見建一, 樹岡勇雄, 吉田和子: 健常者における交感神経機能に対する加齢の影響. 呼と循, 32: 1151~1154, 1984.
- 18) 三浦幸雄, 富岡 洋, 安達真樹, 木村 忍, 吉永馨, 羽根田隆: 心臓交感神経機能評価の指標としての血漿カテコラミン濃度について, 28: 1111~1117, 1980.
- 19) 原 克巳, 島田真由美, 諸橋浩明, 柴田 治, 長谷場純敬, 後藤 裕: セボフルレン麻酔下手術時の尿中カテコラミンと循環動態. 麻酔, 36: 324~328, 1987.
- 20) 柴田 治, 富安志郎, 辻田俊也, 後藤慎一, 福崎誠, 後藤 裕: 回復室での尿中カテコラミンによる手術侵襲の比較. 日本臨床麻酔学会誌, 11: 76~81, 1991.
- 21) Kopin, I.J.: Catecholamine metabolism-Basic aspects and clinical significance-, *Pharmacol. Rev.*, 37: 335~339, 1985.
- 22) Katoh, T. and Ikeda, K.: The minimum alveolar concentration of sevoflurane (MAC) in humans, *Anesthesiology*, 66: 301~303, 1987.
- 23) Lacoumenta, S., Paterson, J.L., Burrin, J., Causon, R.C., Brown, M.J. and Hall, G.M.: Effects of two differing halothane concentrations on the metabolic and endocrine responses to surgery, *Br. J. Anaesth.*, 58: 844~850, 1986.
- 24) Turner, D.A.B., Shribman, A.J., Smith, G. and Achola, K.J.: Effect of halothane on cardiovascular catecholamines to tracheal intubation, *Br. J. Anaesth.*, 58: 1365~1370, 1986.
- 25) Roizen, M.F., Horrigan, R.W. and Frazer, B.M.: Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision-MAC BAR, *Anesthesiology*, 54: 390~398, 1981.
- 26) Joyce, J.T. and Roizen, M.F.: Application of face mask dose not increase plasma norepinephrine levels, *Anesth. Analg.*, 60: 257~258, 1981.
- 27) Smith, N.T., Eger, E.L., Stoeling, R.K., Whayne, T.F., Cullen, D. and Kadis, L.B.: The cardiovascular and sympathomimetic response to the addition of nitrous oxide to halothane in man, *Anesthesiology*, 32: 410~421, 1970.
- 28) Joyce, J.T., Roizen, M.F., Gerson, J.I., Grobecker, H., Eger II, E.I. and Forbes, R.F.: Induction of anesthesia with halothane increases plasma norepinephrine concentrations, *Anesthesiology*, 56: 286~290, 1982.
- 29) Glisson, S.N. and Balasarawathin, K.: Isoflurane and sympathoadrenal responses in man compared to enflurane and halothane, *Anesthesiology*, 55: A296, 1981.
- 30) Derbyshire, D.R., Chmiewski, A., Fell, D., Achola, K. and Smith, G.: Plasma catecholamine responses to tracheal intubation, *Br. J. Anaesth.*, 55: 855~860, 1983.
- 31) Derbyshire, D.R. and Smith, G.: Sympathoadrenal responses to anesthesia and surgery, *Br.*

- J. Anesth., 56: 725~739, 1984.
- 32) Ginn, R. and Vane, J.R.: Disappearance of catecholamines from the circulation, *Nature*, 219: 740~742, 1968.
- 33) Rubin, R.P. and Miele, E.: A study of the differential secretion of epinephrine from the perfused cat adrenal gland, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 164: 115~121, 1968.
- 34) 河手良一, 久米川雅之, 目黒和子, 佐藤昭夫: ハロセンの交感神経-副腎髄質機能に及ぼす影響. 麻酔, 36: 1349~1356, 1987.
- 35) Tammisto, T., Jaattela, A., Nikki, P. and Takki, S.: Effect of pentazocine and pethidine on plasma catecholamine levels, *Ann. Clin. Res.*, 3: 22~29, 1971.
- 36) Lund, C., Selmer, P., Hansen, O.B., Hjortsø, N.C. and Kehlet, H.: Effect of epidural bupivacaine on somatosensory evoked potentials after dermatomal stimulation, *Anesth. Analg.*, 66: 34~38, 1987.
- 37) Frieling, B. and Brandt, L.: The influence of inhalation anesthetics on human plasma cortisol without superimposed surgical stress, *Anesthesiology*, 63: A288, 1985.
- 38) Walsch, J., Puig, M., Lovitz, M., Tang, C. and Turndorf, H.: Premedication abolishes the increase in plasma beta-endorphin observed in the immediate preoperative period, *Anesthesiology*, 66: 402~405, 1987.
- 39) 飯田 司, 坪 敏仁, 広田和美, 工藤美穂子, 松木明知, 尾山 力: イソフルレン麻酔および手術侵襲の下垂体前葉・副腎系ホルモンに及ぼす影響. 麻酔, 36: 568~575, 1987.
- 40) Dubois, M., Pickar, D., Cohen, M., Roth, Y.E., Macnamara, T.E. and Bunney, W.E.: Surgical stress in humans is accompanied by an increase in plasma beta-endorphin immunoreactivity, *Life Sci.*, 29: 1249~1254, 1981.
- 41) Dubois, M., Pickar, D., Cohen, M., Gadde, P., Macnamara, T.E. and Bunney, W.E.: Effect of fentanyl on the response of plasma beta-endorphin immunoreactivity to surgery, *Anesthesiology*, 57: 468~472, 1982.
- 42) Evans, S.F., Stringer, M., Bukht, M.D.G., Thomas, W.A. and Tomlin, S.J.: Nitrous oxide inhalation does not influence plasma concentrations of  $\beta$ -endorphin or met-enkephalin-like immunoreactivity, *Br. J. Anaesth.*, 57: 624~628, 1985.
- 43) 中井義勝: オビオイドペプチドと臨床. 代謝, 22: 49~61, 1985.
- 44) Rossier, J., French, E.D., Rivier, C., Ling, N., Guillemin, R. and Bloom, F.: Footshock induced stress  $\beta$ -endorphin levels in blood but not brain, *Nature*, 270: 618~620, 1977.
- 45) Clement-Jones, V., McLoughlin, L., Lowry, P.J., Besser, G.M., Rees, L.H. and Wen, H.L.: Acupuncture in heroin addicts, Changes in met-enkephalin and  $\beta$ -endorphin in blood and cerebrospinal fluid, *Lancet*, 2: 380~382, 1979.
- 46) Forman, L.J., Cavalieri, T., Fitzharris, J., Chopra, A., Marquis, D. and Estilow, S.: Plasma levels of beta-endorphin in young aged human males during the morning hours, *Horm. metabol. Res.*, 19: 38~39, 1986.
- 47) MacIntosh, T.K., Bush, H.L., Palter, M., Hay, J.R., Aun, F., Yeston, N.S. and Egdahl, R.H.: Prolonged disruption of plasma  $\beta$ -endorphin dynamics following surgery, *J. Surg. Res.*, 38: 210~215, 1985.
- 48) Cork, R.C., Weiss, J.L., Hameroff, S.R. and Bentley, J.: Fentanyl preloading for rapid-sequence induction of anesthesia, *Anesth. Analg.*, 63: 60~64, 1984.
- 49) Imamura, S. and Ikeda, K.: Comparison of the epinephrine-induced arrhythmogenic effect of sevoflurane with isoflurane and halothane, *J. Anesth.*, 1: 62~68, 1987.
- 50) Avramov, M.N., Shingu, K., Omatsu, Y., Osawa, M. and Mori, K.: Effects of different speeds of induction with sevoflurane on the EEG in man, *J. Anesth.*, 1: 1~7, 1987.
- 51) Stanley, T.H., Beman, L., Green, O. and Robertson, D.: Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary artery operation, *Anesthesiology*, 53: 250~253, 1980.
- 52) Van Loon, G.R., Apple, N.M. and Ho, D.:

- Regulation of catecholamine secretion by endogenous opioid peptides, *Progr. Clin. Biolog. Res.*, **74**: 293~318, 1981.
- 53) **Russell, W.J., Moris, R.G., Frewin, D.B. and Drew, S.E.**: Changes in plasma catecholamine concentration during endotracheal intubation, *Br. J. Anaesth.*, **53**: 837~839, 1984.
- 54) **Euler, U.S. and Folkow, B.**: The effect of stimulation of autonomic areas in the cerebral cortex upon the cat, *Acta. Physiol. Scand.*, **42**: 313~320, 1958.

(平成3年7月9日受付)

---