

急性低酸素症での循環動態,アシドーシス及び死亡率に与える硬膜外麻酔の影響

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9214

急性低酸素症での循環動態, アンドーシスおよび 死亡率に与える硬膜外麻酔の影響

金沢大学医学部医学科麻酔・蘇生学講座 (主任: 小林 勉教授)
瀧 康 則

急性低酸素症での循環動態, アンドーシス, および死亡率に与える硬膜外麻酔の影響を検討した. 雑種成熟イヌ36頭をハロタンの吸入により全身麻酔し, 人工呼吸を行ったうえで無作為に3群に分けた. 胸部群 (n=12) と胸腰部群 (n=12) には, それぞれ胸椎分節と胸腰部分節の硬膜外麻酔を施行し, 対照群 (n=12) には0.9%食塩水を硬膜外に注入した. その後, 120分間にわたり吸入酸素濃度を9%に低下させた. この操作で生じた低酸素症 (動脈血酸素分圧=20~26mmHg) により, 対照群の収縮期血圧は有意に上昇したが, 他の2群では上昇しなかった. 胸部群と胸腰部群では, 収縮期血圧, 心拍数, 体血管抵抗, 左室心仕事量係数, および血漿カテコラミン濃度が対照群より有意に低く維持された. 硬膜外麻酔により低下した心係数は, 低酸素症を負荷すると有意に増加し, 胸部群では20分目以降, 胸腰部群では80分目以降, 対照群との間に有意差を示さなくなった. また, 硬膜外麻酔はアンドーシスの進展を阻止した. すなわち, 実験終了時の動脈血 pH は, 対照群で7.16±0.04, 胸部群で7.26±0.02, および胸腰部群で7.32±0.02を示し, 対照群が他の2群より有意に低かった. しかし, 生存率 (7/12~9/12) は, 3群間に有意差が認められなかった. 以上から, 硬膜外麻酔は死亡率を変えないものの, 急性低酸素症による循環動態の変動を抑制し, 収縮期血圧, 心拍数, および体血管抵抗を低く保ち, アンドーシスを抑制すると結論された.

Key words acidosis, epidural anesthesia, hemodynamics, hypoxia, sympathetic blockade

急性低酸素症は, 循環動態を変動させるとともに代謝性アンドーシスをもたらす. 時には死亡原因となる麻酔合併症である. この合併症の予防や対処には, 急性低酸素症の際の生体反応に及ぼす麻酔の影響について知る必要がある. 近年しばしば用いられるようになった高位の硬膜外麻酔は, 交感神経節前線維を分節的にブロックし, 各種の刺激による循環系の反応を抑える¹⁻³⁾と考えられる. 一方, 低酸素症は, 血管平滑筋に直接作用して末梢血管を拡張させる⁴⁾とともに, 交感神経興奮^{5,6)}を介して間接的に心収縮力を増強させる結果, 通常は血圧や心拍数を上昇させる⁷⁾. したがって, 急性低酸素症の際の循環動態は, 硬膜外麻酔により修飾を受けると推測される. しかし, この推測を実験により確認した報告は少ない.

硬膜外麻酔は, 周術期の侵襲に対し, 生体保護的に作用する場合がある⁸⁻¹⁰⁾. その機序としては, 硬膜外麻酔が知覚神経遮断により無痛状態を作り出すこと, 侵襲による過剰な交感神経活動を抑制することなどが挙げられる. 出血性ショックに際し, 硬膜外麻酔は, 交感神経興奮を抑えて心拍数や体血管抵抗を低下させ, アンドーシスを抑制し, 死亡率を低下させると報告されている^{11,12)}. 出血性ショックと急性低酸素症は, 組織への酸素供給の低下から嫌気性代謝が亢進してアンドーシスになることや, 交感神経が強く興奮することなどが共通している. したがって, 硬膜外麻酔は, 急性低酸素症においても, 出血性ショックの際と同様にアンドーシスを抑制し, 死亡率を低下させる可能性を有すると考えられる. 今回著者は, 硬膜外麻酔が

急性低酸素症の際の循環動態, アンドーシス, および死亡率にどのような影響を与えるかについて, イヌを用いて検討した.

対象および方法

1. 対象および実験群の作成

1. 実験動物および処置

体重 8~15kg の雑種成熟イヌ36頭を対象にした. 塩酸ケタミン (三共, 東京) 10mg/kg の筋注により麻酔を導入し, 塩化サクシニルコリン (山之内, 東京) 2mg/kg を筋注して気管内挿管を行なったうえで, 空気とハロタン (武田, 大阪) 0.5~2% の吸入で麻酔を維持した. 臭化パンクロニウム (日本オルガノン, 東京) 0.1mg/kg の初回静注と 0.1mg/kg/時の持続投与で動物を非動化し, 人工呼吸器 LP6 (IMI, 越谷) で調節呼吸を行った. 換気量は, 動脈血二酸化炭素分圧が 35~45mmHg になるように調節した.

心拍数測定と不整脈検出のため, 第II誘導の心電図を監視した. 大腿動脈にカニューレを挿入・留置し, 血圧測定および採血路に使用した. 大腿静脈より熱希釈式肺動脈カテーテル (7-French, Baxter Edwards Critical-Care, Irvine, U.S.A.) を挿入し, 中心静脈圧, 肺動脈楔入圧, 心拍出量の測定, および混合静脈血の採血路にあてるとともに, 輸液路としても使用した. 各圧測定用のラインは, 圧検出器 T12AD-R (Spectramed, Oxnard, U.S.A.) を介し, 心電図と共にポリグラフィシステム (日本光電, 東京) に接続した. 心拍出量は, 0℃の0.9%食塩水

平成8年2月29日受付, 平成8年3月22日受理

Abbreviations: C, cervical spinal segment; ED, epidural injection; S, sacral spinal segment; T, thoracic spinal segment

5ml を肺動脈カテーテルより注入し、心拍出量測定装置 EH-11 (フクダ電子, 東京) で測定した。実験中は乳酸リンゲル液 (大塚, 東京) を 10ml/kg/時 で輸液した。また、新生児加温器 PF-150 (トイック, 東京) を用いて肺動脈血液温を 37.5~38.5℃ に保った。

2. 硬膜外カテーテルの留置

硬膜外腔に注入する薬液の種類または部位により、実験動物を無作為に对照群 (n=12)、胸部群 (n=12)、胸腰部群 (n=12) の3群に分けた。動物を腹臥位とし、对照群と胸部群では第7胸椎の棘突起を、胸腰部群では第6腰椎の棘突起を切除した。棘突起を切除した椎間より Tuohy 針 (八光, 東京) を刺入し、硬膜外カテーテル (八光) を頭側に 3cm 挿入・留置した。その後、創部を縫合閉鎖し、ハロタンの濃度を0.5%にした。

II. 実験方法

1. 各項目の測定および硬膜外麻酔の実施

上記の処置が終了して45分が経過し、循環動態が安定した時点で、硬膜外薬液注入前 (低酸素吸入30分前) の収縮期血圧、平均血圧、心拍数、中心静脈圧、肺動脈楔入圧、および心拍出量を測定した。動脈血と混合静脈血を採取し、自動血液ガス分析装置 ABL3 (Radiometer, Copenhagen, Denmark) でガス分圧および Hb 濃度の測定を行った。また、動脈血から遠心 (2000×g, 10 分間, 4℃) で分離した血漿を-40℃で凍結保存し

ておき、後程その血漿のエピネフリンとノルエピネフリン濃度を高速液体クロマトグラフィー法で測定した¹⁹⁾。なお、エピネフリンとノルエピネフリンの検出限界は 0.007ng/ml、測定誤差は 6%以内であった。

体表面積を $0.112 \times \text{体重}^{2/3}$ で求めたうえ¹⁴⁾、上記の測定値から以下に示す標準式を用いて各指標を算出した。

心係数 = 心拍出量 / 体表面積, 体血管抵抗 = $80 \times (\text{平均血圧} - \text{中心静脈圧}) / \text{心拍出量}$, 左室心仕事量係数 = $0.0136 \times \text{心係数} \times (\text{平均血圧} - \text{肺動脈楔入圧})$, 酸素消費量 = $\text{心拍出量} \times [1.34 \times \text{Hb 濃度} \times 0.01 \times (\text{動脈血酸素飽和度} - \text{混合静脈血酸素飽和度}) + 0.0031 \times (\text{動脈血酸素分圧} - \text{混合静脈血酸素分圧})]$

次に、硬膜外カテーテルより 0.5% プレバカイン (藤沢, 大阪) を胸部群では 0.25ml/kg, 胸腰部群では 0.5ml/kg 注入した。对照群では 0.9% 食塩水を 0.25ml/kg 注入した。硬膜外腔への薬液注入20分後 (低酸素吸入開始 5分前) に再び上記の各項目を測定し、低酸素吸入直前値とした。

2. 低酸素吸入の開始

低酸素吸入直前値の測定 5 分後、9%酸素と91%窒素の混合ガス吸入に切り換え、120分間維持した。なお、その際のハロタンの濃度は0.5%のままとした。各項目の測定は、低酸素吸入開始 10, 20, 40, 80, 120 分目に上記と同様の方法で行ったが、

Table 1. Physiologic data and epidural spread of contrast media

Group	Number of dogs used	Body weight (kg)	Hb (g/dl)	Body temperature (°C)	Epidural spread of contrast media ^{a)}
Control	12	10.3±0.4 ^{b)}	13.9±0.7	37.8±0.4	
Thoracic	12	11.3±0.6	13.4±0.4	38.0±0.2	C5.2±0.3-T9.4±0.6
Thoracolumbar	12	11.0±0.7	14.8±0.5	37.9±0.2	C4.5±0.3-S1.8±0.6

a) C, cervical spinal segment; T, thoracic spinal segment; S, sacral spinal segment.

b) Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

Table 2. Changes in arterial oxygen pressure

Group	Number of dogs used	Arterial oxygen pressure (mmHg, $\bar{x} \pm \text{SEM}$)						
		Pre-ED ^{a)}	Pre-hypoxia ^{b)}	Time after the onset of hypoxia (min)				
				10	20	40	80	120
Control	12	92.1±5.8	87.9±4.2	23.1±0.9	20.9±0.6	21.1±1.9	22.3±0.8	23.2±1.1
Thoracic	12	89.7±2.7	97.5±3.3	25.9±0.8	22.4±0.9	21.1±1.1	23.3±0.9	23.3±0.7
Thoracolumbar	12	88.7±2.5	93.1±2.4	26.0±0.9	22.1±1.1	21.4±0.9	21.9±0.4	22.8±1.6

a) 5 min before epidural injection.

b) 5 min before hypoxia (20 min after epidural injection).

Table 3. Changes in arterial carbon dioxide pressure

Group	Number of dogs used	Arterial carbon dioxide pressure (mmHg, $\bar{x} \pm \text{SEM}$)						
		Pre-ED ^{a)}	Pre-hypoxia ^{b)}	Time after the onset of hypoxia (min)				
				10	20	40	80	120
Control	12	39.1±0.8	38.4±0.7	36.5±0.9	38.3±1.0	40.3±1.5	40.1±0.6	37.6±1.2
Thoracic	12	39.0±0.8	35.8±0.7	35.0±1.2	38.0±1.1	39.1±0.7	40.4±0.9	38.9±0.7
Thoracolumbar	12	40.6±0.5	37.6±0.7	35.3±1.0	39.0±0.9	39.8±0.7	37.8±0.9	36.5±1.2

a) 5 min before epidural injection.

b) 5 min before hypoxia (20 min after epidural injection).

収縮期血圧が 60mmHg 以下に低下した場合は、その時点で動脈血ガス分析を追加した。なお、硬膜外麻酔を維持するため、ブピバカイン注入から90分後に、初回量の半量を追加注入した。

Ⅲ. 硬膜外麻酔範囲の推定

硬膜外麻酔の範囲を推定するため、低酸素吸入が終了した後、胸部群と胸腰部群では、初回に注入したブピバカインと同量の造影剤イオヘキソール（第一，東京）を硬膜外カテーテルより注入してX線撮影を行なった。

Ⅳ. 統計学的処理

測定値はすべて平均値±標準誤差で示した。各群間の平均値の差の検定には二元配置分散分析を、同一群内の比較および収縮期血圧が 60mmHg になった時点での各群間のガス分析値の比較には一元配置分散分析を行い、ともに Bonferroni の多重比較法を用いた。イヌの生存率の算出と有意差検定には Kaplan-Meier 法と一般化 Wilcoxon 法を用いた。いずれも 5% 未満の危険率をもって有意とした。

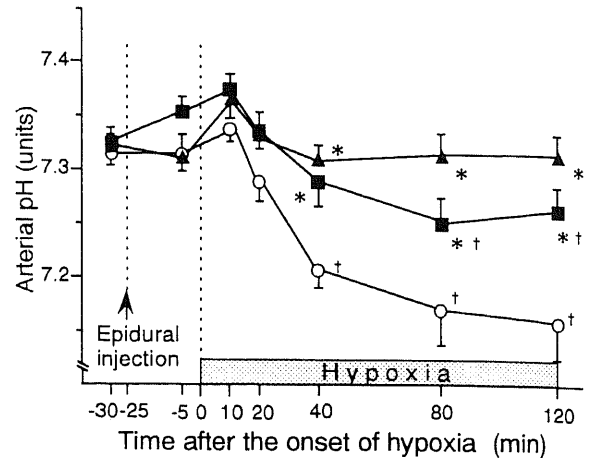


Fig. 1. Changes in arterial pH. Data obtained at 30 min before hypoxia (-30 min) were recorded as that of pre-epidural injection period, and obtained at 5 min before hypoxia (-5 min) were recorded as that of pre-hypoxic period (20 min after epidural injection). ○, control group (n=12); ■, thoracic group (n=12); ▲, thoracolumbar group (n=12). Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$. *, $P < 0.05$ versus control group; †, $P < 0.05$ versus values at -5 min.

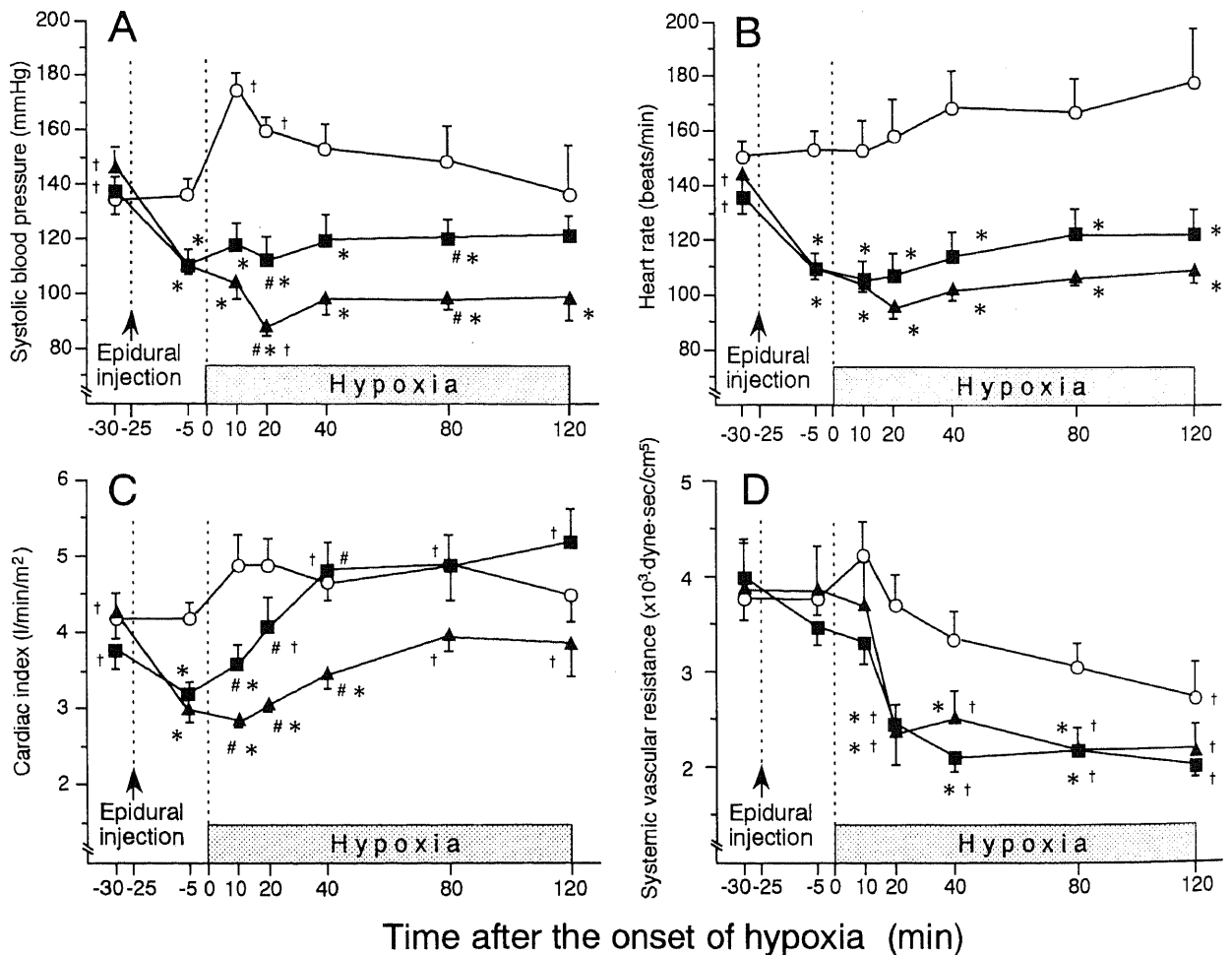


Fig. 2. Changes in systolic blood pressure (A), heart rate (B), cardiac index (C) and systemic vascular resistance (D). Data obtained at 30 min before hypoxia (-30 min) were recorded as that of pre-epidural injection period, and obtained at 5 min before hypoxia (-5 min) were recorded as that of pre-hypoxic period (20 min after epidural injection). ○, control group (n=12); ■, thoracic group (n=12); ▲, thoracolumbar group (n=12). Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$. *, $P < 0.05$ versus control group; #, $P < 0.05$ between thoracic and thoracolumbar groups; †, $P < 0.05$ versus values at -5 min.

成績

I. 実験動物の背景および硬膜外麻酔の範囲

硬膜外薬液注入前時における動物の体重, Hb 濃度, 体温, 循環諸量, 動脈血ガス分析値, 酸素消費量, および血漿カテコラミン濃度には, 3 群間に有意差を認めなかった (表 1~7, 図 1, 2). 硬膜外腔に注入した造影剤の頭側端は, 胸部群および胸腰部群ともに, すべての動物で頸椎に達していた. 尾側端の平均は, 胸部群で第 9 胸椎, 胸腰部群で第 1 仙椎であった (表 1).

II. 血液ガス

全実験経過を通して, 動脈血の酸素分圧と二酸化炭素分圧は, 3 群間に有意差を認めなかった. 低酸素吸入により, 動脈血酸素分圧は 3 群ともに 20~26mmHg になった (表 2, 3). 低酸素吸入 120 分目の動脈血 pH は, 対照群で 7.16 ± 0.04 , 胸部群で 7.26 ± 0.02 , および胸腰部群で 7.32 ± 0.02 になった. なお, 低酸素吸入 40 分目以降, 胸部群および胸腰部群の動脈血 pH は, 対照群より有意に高値を示した (図 1).

III. 循環動態

1. 硬膜外麻酔による循環動態の変動

硬膜外腔へのブピバカイン注入により, 胸部群と胸腰部群では収縮期血圧, 心拍数, 心係数, および左室心仕事量係数が対照群より有意に低下した (図 2, 表 4).

2. 低酸素症による循環動態の変動

低酸素吸入開始後, 収縮期血圧は, 対照群でのみ有意に上昇した. 胸部群と胸腰部群の収縮期血圧および心拍数は, 対照群より有意に低値であった. また, 胸腰部群の収縮期血圧は, 低酸素吸入 20 分目に低酸素吸入直前値より有意に低下した (図 2A, B). 低酸素吸入中, 3 群ともときおり単発性の期外収縮を認めたが, 1 分間に 5 個以上のものや連発するものは認められなかった. 心係数は, 胸部群で低酸素吸入 20 分目以降, 胸腰部群で 80 分目以降, それぞれ低酸素吸入直前値より有意に増加し, 対照群とも有意差を示さなくなった (図 2C). 低酸素吸入 20~80 分目の体血管抵抗は, 胸部群と胸腰部群の両者とも, 対照群より有意に低値であった (図 2D). また, 10~20 分目における胸部群と 10~80 分目における胸腰部群の左室心仕事量係

Table 4. Changes in left ventricular cardiac work index

Group	Number of dogs used	Left ventricular cardiac work index (kg·m/m ² /min, $\bar{x} \pm \text{SEM}$)						
		Pre-ED ^{a)}	Pre-hypoxia ^{b)}	Time after the onset of hypoxia (min)				
				10	20	40	80	120
Control	12	5.6 ± 0.5	5.6 ± 0.4	$7.4 \pm 0.6^\dagger$	6.5 ± 0.5	6.1 ± 0.6	5.8 ± 1.0	6.3 ± 1.2
Thoracic	12	$5.1 \pm 0.4^\dagger$	$3.2 \pm 0.3^*$	$4.0 \pm 0.6^*$	$4.0 \pm 0.7^*$	4.8 ± 0.8	4.9 ± 0.7	5.0 ± 0.6
Thoracolumbar	12	$6.0 \pm 0.4^\dagger$	$3.0 \pm 0.2^*$	$2.6 \pm 0.3^*$	$2.1 \pm 0.3^*$	$2.7 \pm 0.4^*$	$3.0 \pm 0.3^*$	2.9 ± 0.5

a) 5 min before epidural injection.

b) 5 min before hypoxia (20 min after epidural injection).

*, $P < 0.05$ versus control group; †, $P < 0.05$ versus pre-hypoxia values.

Table 5. Changes in plasma epinephrine concentration

Group	Number of dogs used	Plasma epinephrine concentration (ng/ml, $\bar{x} \pm \text{SEM}$)						
		Pre-ED ^{a)}	Pre-hypoxia ^{b)}	Time after the onset of hypoxia (min)				
				10	20	40	80	120
Control	12	0.83 ± 0.18	0.85 ± 0.17	1.97 ± 0.42	1.62 ± 0.22	$2.62 \pm 1.09^\dagger$	$3.17 \pm 0.92^\dagger$	2.75 ± 0.93
Thoracic	12	$1.11 \pm 0.25^\dagger$	$0.30 \pm 0.10^*$	$0.99 \pm 0.32^*$	$1.25 \pm 0.25^\ddagger$	$1.38 \pm 0.30^\dagger$	$1.18 \pm 0.24^*\dagger$	$0.83 \pm 0.27^*$
Thoracolumbar	12	$0.70 \pm 0.11^\dagger$	$0.06 \pm 0.01^*$	$0.18 \pm 0.04^*$	$0.36 \pm 0.11^*\ddagger$	$0.39 \pm 0.10^*\dagger$	$0.27 \pm 0.06^*$	$0.24 \pm 0.05^*$

a) 5 min before epidural injection.

b) 5 min before hypoxia (20 min after epidural injection).

*, $P < 0.05$ versus control group; †, $P < 0.05$ versus pre-hypoxia values.

Table 6. Changes in plasma norepinephrine concentration

Group	Number of dogs used	Plasma norepinephrine concentration (ng/ml, $\bar{x} \pm \text{SEM}$)						
		Pre-ED ^{a)}	Pre-hypoxia ^{b)}	Time after the onset of hypoxia (min)				
				10	20	40	80	120
Control	12	0.25 ± 0.05	0.26 ± 0.04	0.86 ± 0.16	$1.44 \pm 0.30^\dagger$	$1.98 \pm 0.36^\dagger$	$2.44 \pm 0.61^\dagger$	$2.30 \pm 0.75^\dagger$
Thoracic	12	0.26 ± 0.04	$0.11 \pm 0.03^*$	$0.25 \pm 0.05^*$	$0.39 \pm 0.08^*$	$0.64 \pm 0.14^*\dagger$	$0.64 \pm 0.18^*\dagger$	$0.46 \pm 0.12^*$
Thoracolumbar	12	$0.27 \pm 0.05^\dagger$	$0.05 \pm 0.01^*$	$0.07 \pm 0.01^*$	$0.10 \pm 0.02^*$	$0.18 \pm 0.05^*$	$0.19 \pm 0.07^*$	$0.25 \pm 0.10^*\dagger$

a) 5 min before epidural injection.

b) 5 min before hypoxia (20 min after epidural injection).

*, $P < 0.05$ versus control group; †, $P < 0.05$ versus pre-hypoxia values.

Table 7. Changes in oxygen consumption

Group	Number of dogs used	Oxygen consumption (ml/kg/min, $\bar{x} \pm \text{SEM}$)						
		Pre-ED ^{a)}	Pre-hypoxia ^{b)}	Time after the onset of hypoxia (min)				
				10	20	40	80	120
Control	12	5.2±0.4	4.9±0.3	7.3±0.7†	7.6±0.6†	8.0±1.0†	8.0±0.6†	7.8±0.7†
Thoracic	12	4.7±0.2	4.5±0.2	5.2±0.4*	6.9±0.5†	6.9±0.8†	6.9±0.6†	7.8±0.8†
Thoracolumbar	12	5.8±0.5	5.6±0.6	5.1±0.4*	5.5±0.5*	5.9±0.4	7.2±0.6†	6.5±0.8

a) 5 min before epidural injection.

b) 5 min before hypoxia (20 min after epidural injection).

*, P<0.05 versus control group; †, P<0.05 versus pre-hypoxia values.

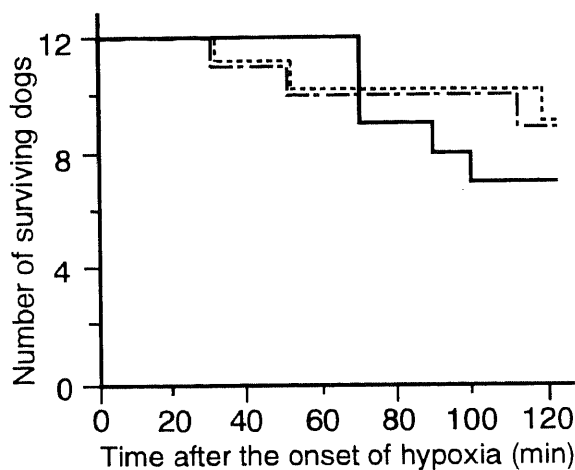


Fig. 3. Curves of 120 min survival during hypoxia. —, control group; ----, thoracic group; ·····, thoracolumbar group. No significant difference existed among the groups.

数も、対照群より有意に低い値であった(表4)。胸部群と胸腰部群を比較した場合、低酸素吸入20分目と80分目の前者の収縮期血圧および10~40分目の心係数は、後者に比べ有意に高い値を示した(図2A, C)。

IV. 血漿カテコラミン濃度

硬膜外腔へのブピバカイン注入により、胸部群と胸腰部群では、エピネフリンとノルエピネフリンの血漿中濃度が対照群の42%以下に低下した(P<0.05)。低酸素吸入により、対照群ではエピネフリンとノルエピネフリンの両者の血漿中濃度が平均値で1.9~9.3倍に増加した。一方、胸部群と胸腰部群では、これらの増加が抑制され、低酸素吸入20~40分目の胸部群のエピネフリン濃度を除き、対照群との間に有意差が認められた。胸部群と胸腰部群の比較では、低酸素吸入20分目の前者のエピネフリン濃度が後者より有意に高値を示した(表5, 6)。

V. 酸素消費量

対照群の酸素消費量は、低酸素吸入10分目で胸部群より、10~20分目で胸腰部群より有意に高値を示した(表7)。

VI. 生存率および死亡直前の動脈血 pH

生存率は、3群間に有意差が認められなかった(図3)。死亡したイヌは低血圧と徐脈から心停止に至っており、収縮期血圧が60mmHg以下に低下した時点から心停止に至るまでの時間は10分以内であった。収縮期血圧が60mmHgに低下した時点の動脈血 pH は、対照群が7.09±0.05であったのに対し、胸部

群が7.21±0.05、胸腰部群が7.28±0.01であり、対照群と胸腰部群の間には有意差が認められた。

考 察

硬膜外麻酔を施行した群(胸部群と胸腰部群)では、低酸素にさらしても、血漿カテコラミン濃度の上昇が抑制され、収縮期血圧も上昇しなかった。これらの群では、収縮期血圧、心拍数、体血管抵抗、左室心仕事量係数が対照群より低く維持され、アンドーシスが抑制された。しかし、生存率の改善は認められなかった。

低酸素吸入により心係数が増加しても、胸部群や胸腰部群の収縮期血圧が上昇せず、一時的な低下を示した実験結果は、興味あるものとする。一般に、急性低酸素症が心血管系に及ぼす作用は2つに分類できる。すなわち、1つは直接的に末梢血管を拡張する⁹⁾作用である。また他の1つは、交感神経の興奮をもたらすことによりカテコラミンの分泌を増加させ¹⁰⁾、間接的に心機能を亢進するとともに、末梢血管や静脈血管床を収縮する¹¹⁾作用である。通常は、この間接作用により直接作用が拮抗され、血管の拡張は脳や心臓のものに限られる⁹⁾。しかし、今回の実験のように、硬膜外麻酔下では、交感神経ブロックにより間接作用が減弱するため、直接作用が顕性化するであろう。したがって、胸部群と胸腰部群における血圧上昇の抑制は、主に体血管抵抗の減少が原因であると考えられる。

Peters ら¹⁾は、意識下のイヌにおいても、硬膜外麻酔が今回と同様に急性低酸素症での血圧と心拍数の増加を抑制すると報告している。ただし、彼らの報告では、血漿カテコラミン濃度に関して、今回の実験で見られたような硬膜外麻酔の有無による差が認められていない。この原因として、彼らの実験では低酸素症が軽度(動脈血酸素分圧=30~35mmHg)であること、低酸素症に暴露した時間が短い(5~10分)ことなど、実験条件の違いが考えられる。しかし、本研究およびPetersらの実験結果は、全身麻酔の有無にかかわらず、硬膜外麻酔が急性低酸素症による血圧や心拍数の増加を抑制することを示している。

今回の実験で、硬膜外麻酔が嫌気性代謝の亢進によると思われるアンドーシスを抑制したことも、注目すべき所見である。本来、急性低酸素症による交感神経の興奮は、体循環を維持し、血流を再分配するための生体防御反応と考えられる。しかし、強い低酸素症が持続した場合、交感神経の過度の興奮が末梢血管を収縮させて組織血流を悪化し、心臓の後負荷を増大させる可能性がある。また、血漿中のカテコラミン濃度の増加は、生体の代謝を亢進させる¹⁰⁾。一方、硬膜外麻酔は、酸素消費量を低下させると報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。また、硬膜外麻酔は、冠

動脈の虚血に際して心保護的に作用すると言われている^{19)~22)}。胸部群と胸腰部群では、対照群より血漿カテコラミン濃度、体血管抵抗、および左室心仕事量係数が低く、低酸素吸入開始から少なくとも10分間は酸素消費量も低値であった。したがって、酸素需要量や臓器血流量の詳細は不明であるものの、硬膜外麻酔は過度の交感神経の興奮を抑え、血圧、心拍数、体血管抵抗、および左室心仕事量係数などを低く保ったことにより、アシドーシスを抑制したと考えられる。

しかし、3群間の生存率に有意差が認められなかったことは、注意すべき点であると考えられる。対照群の死亡したイヌでは、収縮期血圧が60mmHgに低下した時点の動脈血pHが 7.09 ± 0.05 と低かった。対照群の動物では、酸素欠乏により低下した心機能がアシドーシスによりさらに低下し²³⁾、心停止に至ったものと考えられる。一方、胸部群と胸腰部群の死亡したイヌでは、収縮期血圧が60mmHgに低下した時点の動脈血pHが7.21(平均値)以上で、アシドーシスのみで心停止を説明するのが困難であった。Caplanら²⁴⁾は、脊椎麻酔中に突然に発生した心停止14例を検証し、高位の交感神経ブロックが心停止に関与した可能性を指摘している。すなわち、脊椎麻酔中に併用された鎮静薬や麻酔薬が時として呼吸抑制を引き起こすことがある。その際、交感神経ブロックが上位胸椎レベルに達していると、低酸素症の直接作用である末梢血管の拡張と、高二酸化炭素症の直接作用である心機能の抑制が顕性化し、低血圧や徐脈から心停止に至るといった機序が考えられている²⁵⁾。今回、胸腰部群では、低酸素吸入により一時的に収縮期血圧が有意に低下した。したがって、硬膜外麻酔を施行したイヌでは、上記の機序が心停止に関与した可能性を否定できない。

近年、胸腹部の手術には、全身麻酔に胸部硬膜外麻酔を併用することが多い。硬膜外腔での造影剤の広がりから考えて、胸部群では副腎交感神経のブロックが不十分であると判断される。一方、胸腰部群では第1~5胸椎分節由来の心臓交感神経と第4胸椎~第2腰椎分節由来の副腎交感神経²⁶⁾²⁷⁾が両方とも十分にブロックされていると思われる。胸部群と胸腰部群を比較すると、低酸素吸入の開始後20分の時点では、前者の収縮期血圧、心係数、および血漿エピネフリン濃度が、後者より有意に高かった。低酸素症では、交感神経末端より放出されたノルエピネフリンに加え、副腎髄質から放出されたエピネフリンやノルエピネフリンも循環動態の変動に関与するであろう。上記の2群間で循環動態や血漿エピネフリン濃度の違いが見られたのは、副腎交感神経ブロックの強弱が原因であると考えられる。

本実験は全身麻酔下で行っており、知覚検査による硬膜外麻酔の範囲の判定ができなかった。このため、硬膜外麻酔の範囲は、造影剤の広がりから推定したにすぎない。しかし、イヌの硬膜外腔に今回とはほぼ同量の局所麻酔薬を注入し、知覚検査をした実験¹⁰⁾では、今回の造影剤の広がりとはほぼ同じ麻酔範囲が得られたと報告されている。したがって、今回の麻酔範囲は、造影剤の広がり一致すると見なして差しつかえがないと考えられる。

さらに、吸入麻酔薬のハロタンや血中に吸収されたブピバカインが、低酸素症による生体の反応を修飾した可能性も考えておかねばならない。しかし、ハロタンの濃度は0.5%と低いこと、ハロタン麻酔下でも低酸素症に対する化学受容体の反応が保たれる²⁸⁾こと、対照群では低酸素症により血漿カテコラミン

濃度が著明に増加したことなどから、本実験の結果に占めるハロタンの影響は少ないものと推測される。また、本実験で胸腰部群に注入したとほぼ同量のブピバカインをイヌの硬膜外腔に注入すると、血中濃度が約0.4 $\mu\text{g/ml}$ に達すると報告されている¹⁾。しかし、この血中濃度は、低酸素症やアシドーシスの存在下であっても、循環動態に影響を及ぼさないと報告されている²⁹⁾³⁰⁾。以上より、本実験では、血中に吸収されたブピバカインが結果を左右したとは考え難い。

臨床では、麻酔中に低酸素症に陥っても、チアノーゼや呼吸様式の変化を認め難いことがあり³¹⁾、循環動態の変動が低酸素症に気付く契機になる場合も存在する。しかし、本実験の結果は、硬膜外麻酔施行中には循環動態の変動が期待できないことを示している。したがって、硬膜外麻酔や脊椎麻酔を施行する際は、交感神経ブロック下での循環動態の反応を理解し、パルスオキシメータなどを用いて低酸素症の早期発見に努める必要があると結論される。

結 論

全身麻酔下で人工呼吸を行っているイヌを用い、急性低酸素症による循環動態、アシドーシス、および死亡率に与える硬膜外麻酔の影響を検討し以下の結論を得た。

1. 硬膜外麻酔は、交感神経をブロックし、低酸素症による血漿エピネフリンやノルエピネフリンの濃度の上昇を抑制した。
2. 硬膜外麻酔は、低酸素症による循環動態の変動を抑制し、収縮期血圧、心拍数、体血管抵抗、および左室心仕事量係数を低く維持した。また、硬膜外麻酔が急性低酸素症の際の血圧上昇を抑制するのは、主に体血管抵抗の減少によるものと考えられた。
3. 硬膜外麻酔は、低酸素症によるアシドーシスを抑制したが、死亡率を低下させなかった。
4. 上記の作用は、胸部から腰部に及ぶ広範囲な硬膜外麻酔を行った動物のみでなく、臨床上多用される胸部硬膜外麻酔を行った動物においても認められた。
5. 急性低酸素症の際に硬膜外麻酔が循環動態の変動を抑制する現象は、低酸素状態の発見を遅らせる恐れがあると考えられた。硬膜外麻酔や脊椎麻酔を施行する際は、パルスオキシメータを使用すべきである。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導と御校閲を賜りました小林 勉教授、ならびに本研究開始にあたり御指導いただきました村上誠一名誉教授に深甚なる謝意を表します。また、終始直接の御指導をいただきました柴田恵三講師に深く感謝致します。さらに、本研究にあたり御協力と御助言をいただきました二上 昭先生ならびに麻酔蘇生学教室の皆様にも厚く御礼申し上げます。

本論文の要旨は、第39回日本麻酔学会総会(1992, 福岡)および第40回日本麻酔学会総会(1993, 盛岡)において発表した。

文 献

- 1) Peters, J., Kutkuhn, B., Medert, H. A., Schlaghecke, R., Schüttler, J. & Arndt, J. O.: Sympathetic blockade by epidural anesthesia attenuates the cardiovascular response to severe hypoxemia. *Anesthesiology*, 72, 134-144 (1990).
- 2) Stevens, R. A., Lineberry, P. J., Arcario, T. J.,

- Bacon, G. S. & Gress, L. W.: Epidural anesthesia attenuates the catecholamine response to hypoventilation. *Can. J. Anaesth.*, **37**, 867-872 (1990).
- 3) Shibata, K., Yamamoto, Y. & Murakami, S.: Effects of epidural anesthesia on cardiovascular response and survival in experimental hemorrhagic shock in dogs. *Anesthesiology*, **71**, 953-959 (1989).
- 4) Heistad, D. D. & Abboud, F. M.: Circulatory adjustments to hypoxia. *Circulation*, **61**, 463-470 (1980).
- 5) Rose, C. E. Jr., Althaus, J. A., Kaiser, D. L., Miller, E. D. & Carey, R. M.: Acute hypoxemia and hypercapnia: Increase in plasma catecholamines in conscious dogs. *Am. J. Physiol.*, **245**, H924-H929 (1983).
- 6) Hoka, S., Bosnjak, Z. J., Arimura, H. & Kampine, J. P.: Regional venous outflow, blood volume, and sympathetic nerve activity during severe hypoxia. *Am. J. Physiol.*, **256**, H162-H170 (1989).
- 7) Hammill, S. C., Wagner, W. W. Jr., Latham, L. P., Frost, W. W. & Weil, J. V.: Autonomic cardiovascular control during hypoxia in the dog. *Circ. Res.*, **44**, 569-575 (1979).
- 8) Rawal, N., Sjostrand, U., Christoffersson, E., Dahlstrom, B., Arvill, A. & Raymond, H.: Comparison of intramuscular and epidural morphine for postoperative analgesia in the grossly obese: Influence on postoperative ambulation and pulmonary function. *Anesth. Analg.*, **63**, 583-592 (1984).
- 9) Brandt, M. R., Fernandes, A., Mordhorst, R. & Kehlet, H.: Epidural analgesia improves postoperative nitrogen balance. *Br. Med. J.*, **1**, 1106-1108 (1978).
- 10) Yeager, M. P., Glass, D. D., Neff, R. K. & Brinck-Johnsen, T.: Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology*, **66**, 729-736 (1987).
- 11) Shibata, K., Yamamoto, Y., Kobayashi, T. & Murakami, S.: Beneficial effect of upper thoracic epidural anesthesia in experimental hemorrhagic shock in dogs: Influence of circulating catecholamines. *Anesthesiology*, **74**, 303-308 (1991).
- 12) 柴田恵三, 滝 康則, 二上 昭, 山本 健, 小林 勉, 村上誠一: 定量脱血イヌに及ぼす胸部硬膜外麻酔の影響: 循環動態, 酸素運搬能について. *麻酔*, **40**, 1777-1782 (1991).
- 13) Yui, Y., Fujita, T., Yamamoto, T., Itokawa, Y. & Kawai, C.: Liquid-chromatographic determination of norepinephrine and epinephrine in human plasma. *Clin. Chem.*, **26**, 194-196 (1980).
- 14) Berry, A. J., Geer, R. T., Marshall, C., Wu, W. H., Zbuzek, V. M. & Marshall, B. E.: The effect of long-term controlled mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure on renal function in dogs. *Anesthesiology*, **61**, 406-415 (1984).
- 15) Rothe, C. F., Stein, P. M., MacAnespie, C. L. & Gaddis, M. L.: Vascular capacitance responses to severe systemic hypercapnia and hypoxia in dogs. *Am. J. Physiol.*, **249**, H1061-H1069 (1985).
- 16) Fellows, I. W., Bennet, T. & MacDonald, I. A.: The effect of adrenaline upon the cardiovascular and metabolic functions in man. *Clin. Sci.*, **69**, 215-222 (1985).
- 17) Greitz, T., Andreen, M. & Irestedt, L.: Haemodynamics and oxygen consumption in the dog during high epidural block with special reference to the splanchnic region. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **27**, 211-217 (1983).
- 18) Reiz, S., Nath, S. & Rais, O.: Effects of thoracic epidural block and prenalterol on coronary vascular resistance and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **24**, 11-16 (1980).
- 19) Klassen, G. A., Bramwell, R. S., Bromage, P. R. & Zborowska-Sluis, D. T.: Effect of acute sympathectomy by epidural anesthesia on the canine coronary circulation. *Anesthesiology*, **52**, 8-15 (1980).
- 20) Vik-Mo, H., Ottesen, S. & Renck, H.: Cardiac effects of thoracic epidural analgesia before and during acute coronary artery occlusion in open-chest dogs. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **38**, 737-746 (1978).
- 21) Tsuchida, H., Omote, T., Miyamoto, M., Namiki, A., Ichihara, K. & Abiko, Y.: Effects of thoracic epidural anesthesia on myocardial pH and metabolism during ischemia. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **35**, 508-512 (1991).
- 22) Davis, R. F., DeBoer, L. W. & Maroko, P. R.: Thoracic epidural anesthesia reduces myocardial infarct size after coronary artery occlusion in dogs. *Anesth. Analg.*, **65**, 711-717 (1986).
- 23) Lillehei, R. C., Longbeam, J. K., Bloch, J. H. & Manax, W. G.: The nature of irreversible shock: Experimental and clinical observations. *Ann. Surg.*, **160**, 682-710 (1964).
- 24) Caplan, R. A., Ward, R. J., Posner, K. & Cheney, F. W.: Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia: A closed claims analysis of predisposing factors. *Anesthesiology*, **68**, 5-11 (1988).
- 25) Greene, N. M.: *Physiology of Spinal Anesthesia*, 3rd ed., p75-76, Williams & Wilkins, Baltimore, 1981.
- 26) Bonica, J. J.: Autonomic innervation of the viscera in relation to nerve block. *Anesthesiology*, **29**, 793-813 (1968).
- 27) Cummings, J. F.: Thoracolumbar preganglionic neurons and adrenal innervations in the dog. *Acta Anat.*, **13**, 81-89 (1951).
- 28) Arimura, H., Bosnjak, Z. J., Hoka, S. & Kampine, J. P.: Modifications by halothane of responses to acute hypoxia in systemic vascular capacitance, resistance, and sympathetic nerve activity in dogs. *Anesth. Analg.*, **73**, 319-326 (1991).
- 29) Heavner, J. E., Dryden, C. F., Sanghani, V., Huemer, G., Bessire, A. & Badgwell, J. M.: Severe hypoxia enhances central nervous system and cardiovascular toxicity of bupivacaine in lightly anesthetized pigs. *Anesthesiology*, **77**, 142-147 (1992).
- 30) Mazoit, J. X., Orhant, E. E., Boico, O., Kantelip, J. P. & Samii, K.: Myocardial uptake of bupivacaine: I.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lidocaine and bupivacaine in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth. Analg.*, **77**, 469-476 (1993).

31) Coté, C. J., Goldstein, E. A., Coté, M. A., Hoaglin, D. C. & Ryan, J. F.: A single-blind study of pulse oximetry in children. *Anesthesiology*, **68**, 184-188 (1988).

Effect of Epidural Anesthesia on Cardiovascular Response, Acidosis and Mortality in Acute Hypoxia
Yasunori Taki Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Faculty of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med Soc.*, **105**, 384—391 (1996)

Key words acidosis, epidural anesthesia, hemodynamics, hypoxia, sympathetic blockade

Abstract

This study was performed to examine the effect of epidural anesthesia on cardiovascular response, acidosis and mortality in acute hypoxia. Thirty-six mongrel dogs were anesthetized with halothane and mechanically ventilated. They were randomly assigned to one of three groups: control (n=12), treated with general anesthesia alone; thoracic (n=12), treated with general plus epidural anesthesia of the thoracic level; thoracolumbar (n=12), treated with general plus epidural anesthesia of the thoracolumbar level. Hypoxia was induced by reducing the inspired oxygen concentration to 9% for 120 min. Hypoxia (arterial oxygen pressure was 20-26 mmHg) significantly increased systolic blood pressure in the control group, but not in the thoracic and thoracolumbar groups. In the thoracic and thoracolumbar groups, epidural anesthesia maintained systolic blood pressure, heart rate, systemic vascular resistance, left ventricular cardiac work index and plasma catecholamine concentrations significantly lower than those of the control group. Cardiac index, which was decreased by the epidural anesthesia, increased significantly under hypoxic situation and reached the same levels as the control group after 20 min under hypoxia in the thoracic group and 80 min in the thoracolumbar group. Epidural anesthesia obviously prevented acidosis from advancing; arterial pH at the end of hypoxia were 7.26 ± 0.02 in the thoracic group and 7.32 ± 0.02 in the thoracolumbar group, compared with 7.16 ± 0.04 in the control group. The survival rates (7/12-9/12), however, were the same in all groups. It is concluded that epidural anesthesia inhibits the cardiovascular response to hypoxia and lowers systolic blood pressure, heart rate and systemic vascular resistance in order to prevent acidosis from advancing, although it does not affect the survival rate.