

脳外科手術患者におけるエンフルレン, イソフルレン, ジアゼパム-フェンタニール麻酔中の 脳皮質血流量の CO₂反応性

奈良県立医科大学麻酔科学教室

下村 俊行

CARBON DIOXIDE REACTIVITY ON CORTICAL CEREBRAL BLOOD FLOW DURING ENFLURANE, ISOFLURANE AND DIAZEPAM-FENTANYL ANESTHESIA IN NEUROSURGICAL PATIENTS

TOSHIYUKI SHIMOMURA

Department of Anesthesiology, Nara Medical University

Received July 29, 1994

Abstract: Background: Effects of the CO₂ reactivity on cortical cerebral blood flow (CBF) have not been investigated by non-invasive, non-radioactive procedure in clinical anesthesia (enflurane, isoflurane and diazepam-fentanyl). The purpose of this study is to evaluate the cortical CBF and CO₂ reactivity under anesthesia with a thermal clearance method.

Materials and Methods: The CBF were determined by principle of Peltier's effect (thermal clearance method) in 26 patients who have been anesthetized and undergone neurosurgery. The CO₂ reactivities were measured at the clinical steady state of PaCO₂ levels: 35 mmHg, 40 mmHg and 45 mmHg during enflurane (n=8), isoflurane (n=9) and diazepam-fentanyl (n=9) anesthesia, respectively.

Results: The CO₂ reactivities of cortical CBF were well maintained during all anesthesia. The slopes of regression line (Δ CBF vs Δ PaCO₂) were 2.74 ml · 100 g⁻¹ · min⁻¹ · mmHg⁻¹ (enflurane), 1.17 ml · 100 g⁻¹ · min⁻¹ · mmHg⁻¹ (isoflurane) and 1.01 ml · 100 g⁻¹ · min⁻¹ · mmHg⁻¹ (diazepam-fentanyl).

Conclusion: These results suggest that in neurosurgery under enflurane, isoflurane anesthesia, it should be cared for the great reduction of CBF induced by hypocapnic cerebrovascular reactivity.

Index Terms

anesthetics, volatile anesthetics (enflurane, isoflurane), diazepam-fentanyl anesthesia, thermal clearance method, cerebral blood flow, carbon dioxide reactivity

緒 言

脳血流量を調節する因子として Lassen は圧調節, 化学的調節, 神経性調節, 代謝性調節の4項目を挙げてい

る¹⁾. これらの中で麻酔科医が術中に調節できる因子は主として圧調節因子としての血圧と化学的調節としての動脈血二酸化炭素分圧(PaCO₂)である. 脳神経外科手術や, 虚血性脳疾患患者の一般手術などにおいて, 特に

PaCO₂の管理は重要で、PaCO₂を調節することにより脳血流量、脳血流量と頭蓋内圧を増減させ得る。しかし、脳血管のPaCO₂に対する反応(CO₂反応性)についての麻酔薬の影響を実際、人において検討した報告は少ない。この理由は、放射性物質を用いることの出来ない手術室で麻酔中に脳血流量を測定する方法がごく限られているためである。それゆえ、より簡便で非侵襲的な脳血流量測定法が求められている。熱勾配式組織血流計を用いた測定法は、Brawleyが、熱クリアランス法を発展させ、Peltier効果を持つ半導体を利用して一定の安定した熱勾配を作成し²⁾、Carterらは積極的に臨床応用を行っている³⁾⁻⁶⁾。また、本邦でもAbeらが脳動脈瘤手術時に脳皮質血流量測定を行った方法である⁷⁾⁻⁹⁾。

著者は吸入麻酔薬のエンフルレン、イソフルレンおよび静脈内麻酔薬のジアゼパム-フェンタニールの各々を用いた麻酔中に熱勾配式組織血流計を用いて脳皮質血流量測定を行い、それぞれの麻酔中の脳皮質血流量のCO₂反応性について検討した。

方 法

1) 熱勾配式組織血流計V₀の測定とKの算出

熱勾配式組織血流計のPeltier効果を持つ電極では、理論式 $CBF=K \times (1/V-1/V_0)$ 、{CBF: 脳皮質血流量、V: 熱勾配差による起電力、V₀: 脳皮質血流量が0の時の起電力、K: 定数}が成り立つ⁶⁾。そこで、あらかじめ動物実験により、水素クリアランス法を改良した電解式組織血流計(バイオメディカルサイエンス社、石川)でCBFを測定すると同時に熱勾配式組織血流計でVを測定し、KおよびV₀を求めた。

成猫(3匹)をエーテルにて麻酔後、パンクロニウムで不動化し、開頭した脳表に、熱勾配式組織血流計の電極を置き、同時に電解式組織血流計の電極を近接する脳皮質内に刺入し、CBF、Vの測定を行った。測定終了後、塩化カリウムを静注して心停止を生じさせ、その時のV₀を測定し、理論式よりKを算出した。

2) 脳皮質血流量の測定

対象は脳神経外科手術を施行した患者26例で、奈良県立医科大学倫理委員会規定に準じ、術前に患者もしくはその家族に口頭で承諾を得た。前投薬は麻酔導入1時間前に硫酸アトロピンと、ハイドロキシジンを筋注した。麻酔の導入はサイオペンタール4mg・kg⁻¹とサクシニールコリン1mg・kg⁻¹を用いて気管内挿管後、66%笑気と酸素との混合ガスで調節換気を行った。麻酔導入後エンフルレン麻酔(E群、8例)、イソフルレン麻酔(I群、9例)、またはジアゼパム-フェンタニール麻酔(D群、9例)

にて維持し、筋弛緩薬は、パンクロニウムを適宜用いた。各麻酔薬の濃度および投与量は血圧その他の臨床状態を参考として調節した。虚血性脳疾患においては術前の血圧を保つよう、また腫瘍摘出術においては中程度の低血圧を維持し麻酔管理した。吸入麻酔薬の濃度は呼気終末濃度をEMMA(Engström, Sweden)にてモニターした。観血的に橈骨動脈に留置したカテーテルをトランスデューサーP-23XL(Gould Statham, USA)に接続し、循環監視装置Bioview F2F37(日本電気三栄社、東京)にて平均動脈圧(MAP)を求めた。PaCO₂は血液ガス測定装置ABL-30(Radiometer, Denmark)にて測定した。硬膜切開後、手術操作および病巣に無関係と思われる脳表部位に、熱勾配式組織血流計の電極を置き、麻酔導入後1時間30分以上経過した手術操作および麻酔の安定時に脳皮質血流量測定を行った。CBFの測定は3分間以上にわたり安定した値が記録された時にPaCO₂とMAPを同時測定し、これを1サンプルとした。

3) CO₂反応性

最初に、PaCO₂を40mmHg前後(normocapnia)にした時点でCBFの測定を行い、1回換気量と呼吸数を変えることによりPaCO₂を低二酸化炭素症(PaCO₂: 約35mmHg前後(hypocapnia))と、高二酸化炭素症(PaCO₂: 約45mmHg前後(hypercapnia))にしてCBFの測定を行い、各点でのCBFとCO₂反応性を検討した。

4) 統計処理

すべての値は平均±標準偏差で表し、おのおのの結果はFriedman Test, Wilcoxon Testによる分析を行い、有意差は0.05以下とした。また、各麻酔薬においてCBFとPaCO₂の散布図を作り最小二乗法による回帰直線を求め、その直線の傾きから各麻酔薬のCO₂反応性を比較した。

結 果

1) 熱勾配式組織血流計V₀の測定とKの算出

成猫にて行った電解式組織血流計と熱勾配式組織血流計によるCBFとVの測定は計7回行い、V₀は計6回測定した。V₀は平均402±5mVで、算出したKは平均64760±9706であった。以上の結果より次式が得られた。 $CBF=64760 \times (1/V-1/402)$

2) エンフルレン麻酔中のCO₂反応性

対象症例は、男性5例、女性3例の計8例で、脳動脈瘤4例、脳腫瘍1例、脳虚血疾患3例で平均年齢は56±6歳で、エンフルレン呼気終末濃度は0.4~1.0%、平均0.88±0.22%であった。

Table 1. PaCO₂, CBF, and MAP during enflurane anesthesia

Patient	Hypocapnia			Normocapnia			Hypercapnia		
	PaCO ₂	CBF	MAP	PaCO ₂	CBF	MAP	PaCO ₂	CBF	MAP
1	35	60	69	39	67	74	46	77	70
2	34	34	97	38	41	102	45	47	95
3				42	57	71	47	76	70
4	36	43	83	40	64	81	45	77	86
5	35	44	93	40	52	86	44	80	80
6	38	39	102	42	48	105	49	60	87
7	31	32	69	38	45	70	43	51	80
8	34	34	101	41	35	102	49	40	103
Mean±SD	35±2#	39±7#	88±14	40±2#	50±9#	86±15	46±2#	62±15#	82±12

PaCO₂, arterial PCO₂ (mmHg); CBF, cerebral blood flow (ml·100 g⁻¹·min⁻¹); MAP, mean arterial pressure (mmHg); #, p<0.01 compared to the other two states.

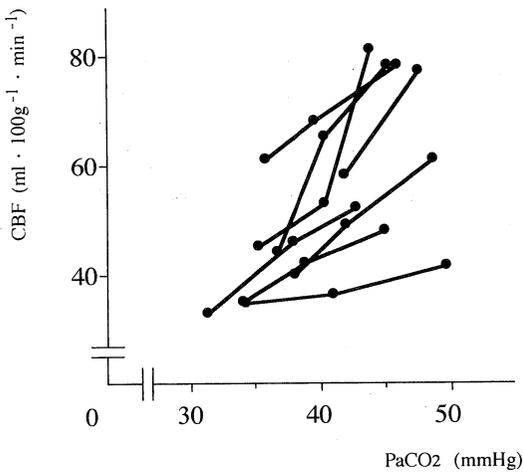


Fig. 1. CO₂ response during enflurane anesthesia.

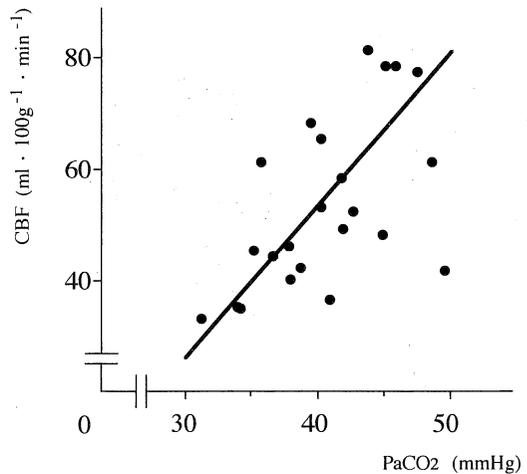


Fig. 2. CO₂ response during enflurane anesthesia.
($CBF = 2.74 \times PaCO_2 - 54$, $r = 0.62$)

エンフルレン麻酔中のCO₂反応性についてはnormocapnia, hypocapnia, hypercapnia時のCBFに有意差があり, CO₂反応性は保たれていた(Table 1, Fig. 1). CBFとPaCO₂の散布図の, 回帰直線の傾きは2.74 ml·100 g⁻¹·min⁻¹·mmHg⁻¹($r = 0.62$, $p < 0.01$, $n = 23$)であった(Fig. 2).

3) イソフルレン麻酔中のCO₂反応性

対象症例は, 男性4例, 女性5例の計9例で, 脳動脈瘤4例, 脳腫瘍2例, 脳虚血疾患1例, 動静脈奇形2例で平均年齢は51±21歳で, イソフルレン呼気終末濃度は0.5~1.2%, 平均0.92±0.29%であった.

イソフルレン麻酔中のCO₂反応性についてnormocapnia, hypocapnia, hypercapnia時のCBFに有意差があり, CO₂反応性は保たれていた(Table 2, Fig. 3).

CBFとPaCO₂の散布図の回帰直線の傾きは1.16 ml·100 g⁻¹·min⁻¹·mmHg⁻¹($r = 0.48$, $p < 0.05$, $n = 27$)であった(Fig. 4).

4) ジアゼパム-フェンタニール麻酔中のCO₂反応性

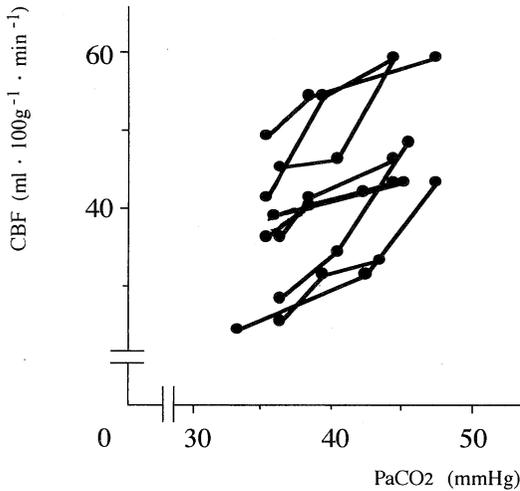
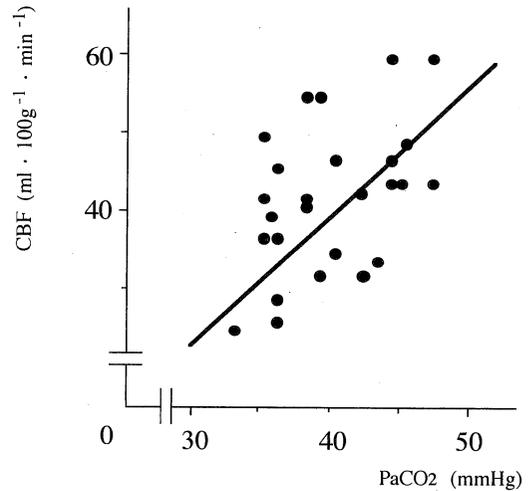
対象症例は, 男性3例, 女性6例の計9例で, 脳動脈瘤4例, 脳腫瘍3例, 脳虚血疾患2例で平均年齢は57±16歳で, ジアゼパムの投与量は10 mgで, フェンタニールの使用量は3.4~7.5(5.3±1.25)μg·kg⁻¹であった.

ジアゼパム-フェンタニール麻酔中のCO₂反応性はnormocapnia, hypocapnia, hypercapnia時のCBFに有意差があり, CO₂反応性は保たれていた(Table 3, Fig. 5) CBFとPaCO₂の散布図の回帰直線の傾きは1.01 ml·100 g⁻¹·min⁻¹·mmHg⁻¹($r = 0.48$, $p < 0.01$, $n = 29$)

Table 2. PaCO₂, MAP, and CBF during isoflurane anesthesia

Patient	Hypocapnia			Normocapnia			Hypercapnia		
	PaCO ₂	CBF	MAP	PaCO ₂	CBF	MAP	PaCO ₂	CBF	MAP
1	36	39	74	42	42	86	45	43	90
2	36	28	73	40	34	72	45	48	76
3	35	36	87	38	40	96	44	43	94
4	33	24	72	42	31	72	47	43	81
5	35	41	81	39	54	80	44	59	81
6	36	45	61	40	46	67	44	59	61
7	36	36	82	38	41	89	44	46	65
8	36	25	75	39	31	100	43	33	68
9	35	49	84	38	54	79	47	59	82
Mean±SD	35±1#	36±9#	77±8	40±2#	41±9#	82±11	45±1#	48±9#	78±11

PaCO₂, arterial PCO₂ (mmHg); CBF, cerebral blood flow (ml·100g⁻¹·min⁻¹); MAP, mean arterial pressure (mmHg); #, p<0.01 compared to the other two states.

Fig. 3. CO₂ response during isoflurane anesthesia.Fig. 4. CO₂ response during isoflurane anesthesia. (CBF=1.16×PaCO₂-5, r=0.48)

であった(Fig. 6).

考 察

放射性物質を用いず脳血流量を測定する方法としては、内頸静脈と動脈血中の笑気濃度をガスクロマトグラフィーで測定する笑気法や、脳皮質に電極を刺入する主に動物実験で行われている水素クリアランス法、そしてアルゴン濃度を医用質量分析計で測定するアルゴン法¹⁰⁾、不活性ガスのXenonを吸入させCTを連続的に撮影するXenon enhanced CT法などがある¹¹⁾。しかし、いずれも操作が煩雑あるいは器機が高価であるかのいずれかである。そこで、臨床例での麻酔中の脳血流量測定法には、より簡便で非侵襲的測定法が望まれる。1968年

Brawleyは、古くより知られていた熱クリアランス法を進展させ、Peltier効果を持つ半導体に定電流を流し、脳表や周囲の温度に影響されずに一定の安定した熱勾配を作成する方法を発表した²⁾。その後、CarterらはこのPeltier効果を持つ半導体をプレート型電極に改良し、脳表に用いて、組織血流と熱伝導性により熱勾配が変化することからCBF測定に応用し、¹³³Xeクリアランス法と比較してその定量化を行い、積極的に本測定法の臨床応用を報告した⁹⁾⁻⁹⁾。山形らはさらに直径8~10mm重さ1.0~1.3gの超小型の電極を作成し、熱クリアランス法と水素クリアランス法との比較を行い両者間に非常に良い相関のあることを確かめた¹²⁾。著者が使用した電極は直径8mmの電極の上に外殻を金属で覆い、重さ4.3g

Table 3. PaCO₂, CBF, and MAP during diazepam-fentanyl anesthesia

Patient	Hypocapnia			Normocapnia			Hypercapnia		
	PaCO ₂	CBF	MAP	PaCO ₂	CBF	MAP	PaCO ₂	CBF	MAP
1	31	39	131	41	44	125	45	50	126
2	34	36	96	40	56	78	44	65	91
3	35	44	106	38	49	110	48	53	110
4	36	37	127	41	41	118	46	50	122
5	33	46	104	37	57	86			
6	38	36	96	39	39	115	47	51	106
7	34	47	110	40	51	118	44	62	109
8	35	30	121	40	34	124	48	40	115
9	36	53	127	39	60	122	45	66	134
Mean±SD	35±2#	40±7#	112±13	39±1#	47±9#	109±17	46±2#	55±9#	113±13

PaCO₂, arterial PCO₂ (mmHg); CBF, cerebral blood flow (ml·100g⁻¹·min⁻¹); MAP, mean arterial pressure (mmHg); #, p<0.01 compared to the other two states.

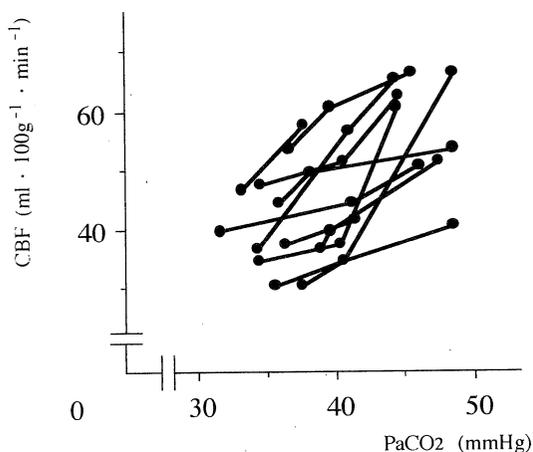


Fig. 5. CO₂ response during diazepam-fentanyl anesthesia.

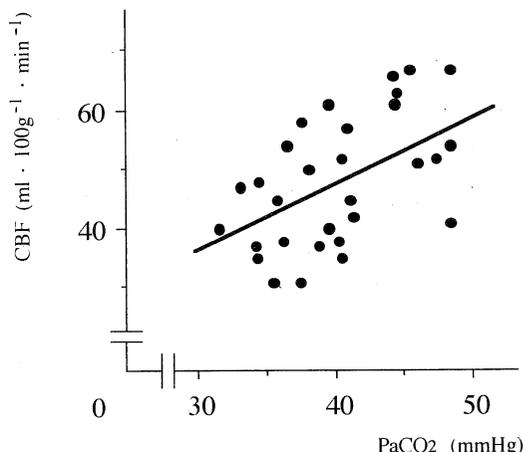


Fig. 6. CO₂ response during diazepam-fentanyl anesthesia.
($CBF = 1.01 \times PaCO_2 + 7$, $r = 0.48$)

で、一定の圧が脳表にかかるようにしたもの(バイオメディカルサイエンス社, 石川)であるが、山形らの方法に従って水素クリアランス法と比較した。同型のものを用いて、Abeらは脳動脈瘤手術時の脳血流量を測定している⁷⁾⁻⁹⁾。本測定法は臨床麻酔中に脳皮質血流量を簡便に測定でき有用性が高い。

脳腫瘍や脳血管障害患者では血圧の変化に対して脳血流量を一定に保とうとする自動調節能は障害されることが多いが、CO₂反応性は重症であっても保持されると言われている¹³⁾。しかし、Abeら⁹⁾はNeuroleptanesthesia下で今回と同様の方法を用いて脳動脈瘤手術のCO₂反応性を検討し、術前の神経学的重症度によりCO₂反応性の傾きに差のあることを言及している。今回の対象は、脳動脈瘤患者ではHuntとKosnikスケール、虚血性脳

疾患ではSandtら¹⁴⁾の神経学的重症度においてすべて軽症に属していた。

脳血流量のCO₂反応性に対する麻酔薬の影響を検討する場合、麻酔薬が脳循環に及ぼす影響を考慮する必要がある。吸入麻酔薬が脳血流を変化させることはよく知られており¹⁵⁾¹⁶⁾、それらの影響は、脳血管に対する直接作用(大抵の場合は拡張作用による脳血流量の増加)と脳代謝を抑制することによる間接的脳血流減少作用が総合効果として現れる²⁵⁾。ハロセンとイソフルレンの脳血流に対する影響に関し、ハロセンがイソフルレンより脳血流への影響が大きいとする多くの研究報告¹⁷⁾⁻¹⁹⁾と、あまり差がないとする報告²⁰⁾²¹⁾がある。この差異に関してHansenら²²⁾はラットで放射性物質を用いた脳血流量測

定法により、ハロセンとイソフルレンの脳内の血流分布を測定している。全脳血流量は両麻酔薬ではほぼ同じであるが、脳内の血流分布に相違があり、ハロセンは脳皮質血流の増大がイソフルレンに比べかなり大きく、ハロセンとイソフルレンの脳血流への影響に対する報告の相違は脳血流の測定方法の違いによるものであると指摘している。エンフルレンに関しては脳内の血流分布の報告はないが、脳皮質血流の増加作用についてはハロセンが最も強く、続いてエンフルレン、イソフルレンの順とされている。皮質部の血管拡張作用もハロセン、エンフルレン、イソフルレンの順に強い¹⁹⁾。この脳血管を拡張させる作用が脳血管のCO₂に対する反応性の傾きを増加させると言われ、猫を用いて、ハロセンとイソフルレンのCO₂反応性を比較したDrummondら²⁰⁾の研究では、75%のN₂O麻酔下で、平均血圧を110~125 mmHgに保った時、1.0 minimum alveolar concentration(MAC)のイソフルレンは脳血管のCO₂反応性の傾きを75%の笑気の場合より増加させ、特にPaCO₂が30 mmHg以下ではより一層脳血管収縮作用が強いために脳血流の減少が大きく、その傾きは1.0 MACのハロセンよりも急峻であった。同様にScheller¹⁹⁾の研究でウサギでハロセンよりイソフルレンの方がCO₂反応性に対する脳血流の変化が大きい。しかし、Cucchiaraら²⁰⁾は1.1 MACのイソフルレン麻酔下のイヌで、Youngら²⁴⁾はヒトでハロセンとイソフルレンの間にCO₂反応性について明かな差はないとしている。Artru²⁶⁾によるとイソフルレン深麻酔による平均血圧50 mmHgの時に、イヌの脳血流のCO₂反応性は正常血圧時に比べその傾きは小さくはなるが残存すると報告している。イソフルレンのCO₂反応性に関して以上のように様々な報告があるが、エンフルレン麻酔中のCO₂反応性に関する報告は無い。今回、脳外科手術下の患者においてエンフルレン麻酔とイソフルレン麻酔中のCO₂反応性は保持されていた。CBFとPaCO₂の散布図の回帰直線の傾きはエンフルレン群で2.74 ml・100 g⁻¹・min⁻¹・mmHg⁻¹、イソフルレン群で1.16 ml・100 g⁻¹・min⁻¹・mmHg⁻¹とイソフルレンよりエンフルレンがCO₂反応性の傾きが大きかった。これは皮質部の血管拡張作用がエンフルレンが、イソフルレンよりも強いためと思われる。本法による脳血流測定時のPaCO₂値(40, 35, 45 mmHg)については、今回は臨床上問題を生じない範囲で行った。しかしイソフルレンはPaCO₂が特に30 mmHg以下で脳血管収縮作用が強く、CO₂反応性の傾きも急峻であると報告されており²³⁾、PaCO₂を27.8-53.9 mmHgの範囲で脳血流量を測定した著者らの研究²⁷⁾では、イソフルレンのCO₂反応性の傾

きは2.54と今回よりも大きかった。以上より、脳神経外科手術時の麻酔にエンフルレン、イソフルレンを用いる場合PaCO₂を低下させることにより脳血流を減少させ、頭蓋内圧の上昇を抑制できる事が示された。しかし、Rutaら²⁸⁾はイソフルレン麻酔下においても局所脳虚血状態で急激なhypocapniaは虚血領域に血流を再分布する(inverse steal)ことはなく、虚血範囲をむしろ増加させることを指摘した。したがって、過度の過換気が脳血流を減少させ、脳虚血を生じさせる危険があるので、PaCO₂を30 mmHg以下にはするべきではない。

一方、静脈内麻酔薬は吸入麻酔薬に比べて脳血流に及ぼす影響はケタミンを除いて少なく、ジアゼパムは脳血流を軽度低下させ²⁹⁾⁻³³⁾、フェンタニールはほとんど脳血流に影響せず、頭蓋内圧を上昇させることはない³⁴⁾⁻³⁶⁾。したがって、NLA麻酔は頭蓋内圧亢進患者の手術時の麻酔薬として適しているが、ジアゼパムとフェンタニールを用いたNLA変法麻酔中のCO₂反応性についての報告は少ない。Vernhietら³⁷⁾によるとジアゼパム10 mgとフェンタニール10 μg・kg⁻¹による脳循環代謝への影響を報告し、脳循環に異常のない患者において脳血流と脳代謝を約1/3抑制し、CO₂反応性に関して傾きは減弱するが有意な変化はみられないとしている。また、Coldら³⁸⁾は脳腫瘍の患者へのジアゼパム10-15 mgとフェンタニール5 μg・kg⁻¹の投与で、CO₂反応性は保持されると指摘している。本研究でのジアゼパム-フェンタニール麻酔でも、CO₂反応性は良好に保持されていたが、CO₂反応性の傾きはエンフルレン群、イソフルレン群に比して小さかった。これは、ジアゼパムとフェンタニールはともに脳血流を軽度低下させ、脳血管拡張作用が吸入麻酔薬にくらべて少ないためであろう。

結 語

- 1) 脳神経外科手術中の患者で熱勾配式組織血流計を用いて脳皮質血流量測定を行い、脳血流量の動脈血二酸化炭素分圧の変化に対する反応性を評価した。
- 2) エンフルレン麻酔、イソフルレン麻酔、ジアゼパム-フェンタニール麻酔中の脳血流量のCO₂反応性は良く保持されていた。
- 3) CO₂反応性の傾きは、エンフルレン群、イソフルレン群とジアゼパム-フェンタニール群でそれぞれ2.74 ml・100 g⁻¹・min⁻¹・mmHg⁻¹、1.17 ml・100 g⁻¹・min⁻¹・mmHg⁻¹と、1.01 ml・100 g⁻¹・min⁻¹・mmHg⁻¹であった。
- 4) 吸入麻酔薬はCO₂反応性の傾きを増加させるため、過度の過換気が脳血流量を減少させ、脳虚血が生じる危

険があるので注意が必要である。

稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました麻酔科学教室奥田孝雄教授に心より感謝いたしますとともに、御指導、御助言を賜った国立循環器病センター麻酔科畔政和先生に深謝いたします。また本研究を終始御援助下さった麻酔科学教室北口勝康講師に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Lassen, N. A. and Shapiro, H. M. : A basis and practice of neuroanaesthesia : Anaesthesia and cerebral blood flow. Excerpta Medica, New York, p139-172, 1981.
- 2) Brawley, B. W. : The pathophysiology of intracerebral steal following carbon dioxide inhalation, an experimental study. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 22 [Suppl. 1102] : 13-B, 1968.
- 3) Carter, L. P., White, W. L. and Atkinson, J. R. : Regional cortical blood flow at craniotomy. Neurosurgery 2 : 223-229, 1978.
- 4) Carter, L. P., Erspamer, R., White, W. L. and Yamagata, S. : Cortical blood flow during craniotomy for aneurysm. Surg. Neurol. 17 : 204-208, 1982.
- 5) Carter, L. P., Crowell, R. M., Sonntag, V. K. H. and Spetzler, R. F. : Cortical blood flow during extracranial-intracranial bypass surgery. Stroke 15 : 836-839, 1984.
- 6) Carter, L. P., Erspamer, R. and Bro, W. J. : Cortical blood flow : Thermal diffusion vs isotope clearance. Stroke 12 : 513-518, 1981.
- 7) Abe, K., Demizu, A., Kamada, K., Morimoto, T., Sakaki, T. and Yoshiya, I. : Local cerebral blood flow with prostaglandin E₁ or trimethaphan during cerebral aneurysms clip ligation. Can. J. Anaesth. 38 : 831-836, 1991.
- 8) Abe, K., Demizu, A., Kamada, K., Shimada, Y., Sakaki, T. and Yoshiya, I. : Prostaglandin E₁ and carbon dioxide reactivity during cerebral aneurysm surgery. Can. J. Anaesth. 39 : 247-252, 1992.
- 9) Abe, K., Demizu, A., Mima, T., Kamada, K. and Yoshiya, I. : Carbon dioxide reactivity during prostaglandin E₁ induced hypotension for cerebral aneurysm surgery. Can. J. Anaesth. 39 : 252-259, 1992.
- 10) 栗山良紘, 澤田 徹, 唐沢 淳, 菊池晴彦, 畔政和, 新美次男, 成富博章 : 脳循環代謝モニターシステムの開発 I. アルゴンガスおよび医用質量分析器を用いた脳血流量測定法の検討. 呼と循 29 : 147-152, 1981.
- 11) 唐沢 淳, 栗山良紘, 菊池晴彦, 澤田 徹, 小塚隆弘, 内藤博昭, 坂下善治, 畔政和 : Xenon, CT スキャナーを使用した同時多層脳血流測定. CT 研究 5 : 37-44, 1983.
- 12) 山形 専, 菊池晴彦, 唐澤 淳, 伊原郁夫, 永田泉, 鳴尾好人, 竹内茂和, 宍戸 尚, 金子的美, 伊藤 守, 橋本研二, 南川 順, 宮本 享 : 脳血流量モニターシステムの開発 Peltier 熱勾配式組織血流量計の実験的検討 Neurol. Med. Chir. (Tokyo) 26 : 195-200, 1986.
- 13) Paulson, O. B. : Cerebral apoplexy (stroke) : pathogenesis, pathophysiology and therapy as illustrated by regional blood flow measurements in the brain. Stroke 2 : 327-360, 1971.
- 14) Sundt, T. M., Sharbrough, F. W., Piepgras, D. G., Kearns, T. P., Messick, J. M. and O'Fallon, W. M. : Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy. Mayo Clinic Proc. 56 : 533-543, 1981.
- 15) Smith, A. L. and Wollman, H. : Cerebral blood flow and metabolism : Effect of anesthetic drugs and techniques. Anesthesiology 36 : 378-400, 1972.
- 16) Kety, S. S. and Schmidt, C. F. : The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. Am. J. Physiol. 143 : 53-66, 1945.
- 17) Todd, M. M., Drummond, J. C. and Shapiro, H. M. : A comparison of the cerebrovascular and metabolic effects of halothane and isoflurane in the cat. Anesthesiology 60 : 276-282, 1984.
- 18) Scheller, M. S., Todd, M. M. and Drummond, J. C. : Isoflurane, halothane and regional cerebral blood flow at various levels of PaCO₂ in rabbits. Anesthesiology 64 : 598-603, 1986.
- 19) Eintrei, C., Leszniewski, W. and Carlsson, C. : Local application of ¹³³Xenon for measurement of regional cerebral blood flow during halothane,

- enflurane, and isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* **63** : 391-394, 1985.
- 20) **Cucchiara, R. F., Theye, R. A. and Michenfelder, J. D.** : The effects of isoflurane on canine cerebral metabolism and blood flow. *Anesthesiology* **40** : 571-574, 1974.
- 21) **Stullken, E. H., Milde, J. H., Michenfelder, J. D. and Tinker, J. H.** : The nonlinear responses of cerebral metabolism to low concentrations of halothane, enflurane, isoflurane, and thiopental. *Anesthesiology* **46** : 28-34, 1977.
- 22) **Hansen, T. D., Warner, D. S., Todd, M. M., Vust, L. J. and Trawick, D. C.** : Distribution of cerebral blood flow during halothane versus isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology* **69** : 332-337, 1988.
- 23) **Drummond, J. C. and Todd, M. M.** : The response of the feline cerebral circulation to PaCO₂ during anesthesia with isoflurane and halothane and during sedation with nitrous oxide. *Anesthesiology* **62** : 268-273, 1985.
- 24) **Young, W. L., Prohovnik, I., Correll, J. W., Ostapkovich, N., Ornstein, E. and Quest, D. O.** : A comparison of cerebral blood flow reactivity to CO₂ during halothane versus isoflurane anesthesia for carotid endarterectomy. *Anesth. Analg.* **73** : 416-421, 1991.
- 25) **Drummond, J. C., Todd, M. M., Scheller, M. S. and Shapiro, H. M.** : A comparison of the direct cerebral vasodilating potencies of halothane and isoflurane in the New Zealand white rabbit. *Anesthesiology* **65** : 462-467, 1986.
- 26) **Artru, A. A.** : Partial preservation of cerebral vascular responsiveness to hypocapnia during isoflurane induced hypotension in dogs. *Anesth. Analg.* **65** : 660-666, 1986.
- 27) 北口勝康, 畔 政和, 古家 仁, 平井勝治, 下村俊行, 下川 充, 住田 剛, 山岸夏樹, 奥田孝雄 : イソフルレン麻酔における脳血管のCO₂反応性と自動調節能. *麻酔* **39** : 1607-1612, 1990.
- 28) **Ruta, T. S., Drummond, J. C. and Cole, D. J.** : The effect of acute hypocapnia on local cerebral blood flow during middle cerebral artery occlusion in isoflurane anesthetized rats. *Anesthesiology* **78** : 134-140, 1993.
- 29) **Maekawa, T., Sakabe, T. and Takeshita, H.** : Diazepam blocks cerebral metabolic and circulatory responses to local anesthetic-induced seizures. *Anesthesiology* **41** : 389-391, 1974.
- 30) **Roald, O. K., Steen, P. A., Milde, J. H. and Michenfelder, J. D.** : Reversal of the cerebral effects of diazepam in the dog by the benzodiazepine antagonist Ro15-1788. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **30** : 341-345, 1986.
- 31) **Carlsson, C., Hagerdal, M., Kaasik, A. E. and Siesjo, B. K.** : The effects of diazepam on cerebral blood flow and oxygen consumption in rats and its synergistic interaction with nitrous oxide. *Anesthesiology* **45** : 319-325, 1976.
- 32) **Cotev, S. and Shalit, M.** : Effects of diazepam in cerebral blood flow and oxygen uptake after head injury. *Anesthesiology* **43** : 117-122, 1975.
- 33) **Matthew, R. J., Wilson, W. H. and Daniel, D. G.** : The effect of non-sedating doses of diazepam on regional cerebral blood flow. *Biol. Psychiatry* **20** : 1109-1116, 1985.
- 34) **Freeman, J. and Ingvar, D. H.** : Effects of fentanyl on cerebral cortical blood flow and EEG in the cat. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **11** : 381, 1967.
- 35) **Michenfelder, J. D. and Theye, R. A.** : Effects of fentanyl, droperidol, and innovar on canine cerebral metabolism and blood flow. *Br. J. Anaesth.* **43** : 630-636, 1971.
- 36) **Yaster, M., Koehler, R. C. and Traystman, R. J.** : Effects of fentanyl on peripheral and cerebral hemodynamics in neonatal lambs. *Anesthesiology* **66** : 524-530, 1987.
- 37) **Vernhiet, J., Renou, A. M., Orgogozo, J. M., Constant, P. and Caille, J. M.** : Effects of diazepam-fentanyl mixture on cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Br. J. anaesth.* **50** : 165-169, 1978.
- 38) **Cold, G. E., Christensen, K. J., Nordentoft, I., Engberg, M. and Pedersen, B.** : Cerebral blood flow, cerebral metabolic rate of oxygen and relative CO₂ reactivity during neurolept anaesthesia in patients subjected to craniotomy for supratentorial cerebral tumors. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **32** : 310-315, 1988.