

セボフルランのネコ局所脳血流量及び炭酸ガス反応性に 及ぼす影響

奈良県立医科大学麻酔科学教室

右衛門佐博千代

EFFECTS OF SEVOFLURANE ON THE REGIONAL CEREBRAL BLOOD FLOW AND CO₂ REACTIVITY IN CATS

HIROCHIYO YOMOSA

Department of Anesthesiology, Nara Medical University

Received May 31, 1994

Abstract: We evaluated the effect of 1% and 2% of sevoflurane with nitrous oxide, oxygen on the regional cerebral blood flow (rCBF) and CO₂ reactivity in cats. The 12 cats were divided into 3 groups: the control group nitrous oxide, oxygen, 1% sevoflurane group and 2% sevoflurane group. The rCBF were measured by Laser Doppler Flowmetry in the steady-state of hypocapnia, normocapnia, and hypercapnia by regulation of inspired CO₂ concentration in all groups. The rCBF under 1% and 2% sevoflurane significantly decreased to 26 ± 9 ml/100 g/min, and 27 ± 9 ml/100 g/min respectively compared with the control group (30 ± 9 ml/100 g/min).

But the CO₂ reactivity ($\Delta rCBF/\Delta CO_2$) remained under 1% and 2% sevoflurane anesthesia.

Index Terms

sevoflurane, CO₂ reactivity of cerebral microvasculature, regional cerebral blood flow

はじめに

セボフルラン((CF₃)₂CHOCH₂F)は、新しい非燃性の揮発性麻酔薬で、近年臨床に広く用いられている。血液ガス分配係数は0.62であり、ハロタン(CF₃CHClBr)、イソフルレン(CF₃CHClCHF₃)に比べ麻酔導入、覚醒は速い¹⁾。セボフルランの脳血流量と脳代謝に及ぼす影響についての報告はブタ、ウサギ、イヌに関して行われている。しかしセボフルラン麻酔中のCO₂反応性については虚血性脳疾患患者で報告されているのみで、非病的状態の脳での報告はない。今回50%笑気麻酔下のネコに1%、2%のセボフルランを吸入させ局所脳血流量(rCBF)の変化を調べた。更にPaCO₂を変化させることによりセボフルラン麻酔下でのrCBFのCO₂の変化に対する反応性に及ぼす影響について検討した。

方 法

12匹の健康成猫(体重1.5-3.5 kg)を用い、奈良県立医科大学における動物実験委員会許可のもとに実験を行った。麻酔導入は、エーテルの吸入で行い、パンクロニウムブロマイドを0.4 mg/kg筋注、50%笑気、50%酸素による補助呼吸の後、気管内挿管を施行し、Harvard Ventilatorを用いて調節呼吸とした。

呼気終末炭酸ガス濃度(Normocap O₂ and CO₂ monitor, Datex)とセボフルラン濃度(Anesthetic Agent Monitor, Acoma)をモニターとし、呼気終末炭酸ガス濃度が4.5-5.0%になるように調節、前処置中の麻酔は50%笑気、50%酸素との混合ガスで人工呼吸下に、1%セボフルランを吸入させて維持した。大腿動静脈にカテーテルを挿入し、動脈は動脈圧の持続モニターと採血用に

用い、静脈は輸液ルートに用いた。平均動脈圧、心拍数、中心静脈圧、体温を連続的に測定した。動脈血液ガス分析(ABL 2, Radiometer)を行い、アシドーシスは重炭酸により補正した。鼻咽頭温は36.5-38.5度を保つように heating pad で調整した。輸液はラクテートリンゲル 3 ml/kg/hr, 筋弛緩薬はパンクロニウムブロマイド 0.2 mg/kg/hr で持続投与した。

ネコの頭部の皮膚を0.25%ピビバカインにて局所麻酔後sereo taxic frameに固定し前頭部から後頭部にかけて正中切開をおこなった。側頭部(中大脳動脈の支配領域である²⁾)に直径約8mmの穴を左右2個作製し、硬膜とくも膜を除去した。この穴を人工髄液(清水製薬株式会社製造)にて満たし、カバーグラスで被い、周囲をアロンアルファーにて固定し生理的な状態を保った(Cranial Windowと命名³⁾)。Cranial Windowに於て、レーザード

プラー血流計(Model AFL 21, Advance)を用いて局所脳血流(rCBF)を測定した。

外科的操作終了後、セボフルランの投与を30分以上中止し呼気終末セボフルラン濃度が0.05%以下であることを確認した後、50%笑気麻酔(C群)、50%笑気+1%セボフルラン麻酔(S₁群)、50%笑気+2%セボフルラン麻酔(S₂群)下で測定を施行した。測定の順序はC群も含め順不同で施行し、各群の間隔は30分以上とした。各群において吸気に炭酸ガスを加えPaCO₂を調整し、以下の1) normocapnia : PaCO₂が40 mmHg 前後、2) hypocapnia : PaCO₂が30 mmHg 前後、3) hypercapnia : PaCO₂が50 mmHg前後で測定した。セボフルラン投与により血圧が低下した場合、平均血圧が100 mmHgを越えるようにアンジオテンシン⁴⁾を投与した。

セボフルランがrCBFに及ぼす影響をnormocapnia,

Table 1. Hemodynamic variables and blood gas

Control group

	Hypocapnia	Normocapnia	Hypercapnia
MAP (mmHg)	126±4.8	128.5±4.6	139±3.8
HR (beat/min)	162±9.2	163±8.8	160±9.2
PH	7.46±0.0	7.37±0.03	7.22±0.0
Hb (g/dl)	10.2±0.7	10.4±0.8	10.8±0.7
PaCO ₂ (mmHg)	25.4±1.2	34.2±1.5	49.5±1.2
PaO ₂ (mmHg)	188.9±8.2	194.6±7.4	187.2±6.9

Sevoflurane 1% group

	Hypocapnia	Normocapnia	Hypercapnia
MAP	118±3.7	122.8±4.9	121±4.5**
HR	184±10.7**	180.5±9.4*	171±7.9*
PH	7.50±0.0	7.35±0.03	7.23±0.0
Hb	10.3±0.8	10.3±0.7	10.5±0.7
PaCO ₂	24.3±1.4	36.9±0.8	47.6±2.2
PaO ₂	182.3±10.4	182.4±0.3	177.7±7.6

Sevoflurane 2% group

	Hypocapnia	Normocapnia	Hypercapnia
MAP	110±3.0	120.6±4.9	115±6.4*
HR	161±8.9##	168.5±10.1##	165±7.7
PH	7.46±0.03	7.36±0.03	7.2±0.0
Hb	10.4±0.7	10.7±0.7	10.4±0.6
PaCO ₂	25.7±1.5	34.1±1.6	51.6±1.0
PaO ₂	176.4±8.2	172.1±8.9	179.9±6.2

DATA are expressed as Mean±SD during the control period, during sevoflurane 1% and 2% administration each CO₂ changes.

* P<0.05, ** P<0.01 VS control

#P<0.05, ##P<0.01 VS sevoflurane 1%

hypocapnia, hypercapnia時のrCBFを比較した。またCO₂反応性の傾きを(ΔrCBF/ΔCO₂)として表し比較した。

すべての値は平均±標準偏差で表し、おのおの結果は2群間ではFriedman Test, 3群間以上の場合Wilcoxon Testによる分析を行い、有意差は0.05以下とした。

結 果

セボフルランの投与後、中心静脈圧、体温は対照群と

比べ有意な変化はなかったが、心拍数はS₁群でC群と比べ有意に高かった(Table 1)。Normocapnia時のrCBFはC群, S₁群, S₂で30±9 ml/100 g/min, 26±9 ml/100 g/min, 27±9 ml/100 g/minであった。C群のrCBFに比べてS₁群及びS₂群のrCBF共に有意に減少したが、S₁群とS₂群のrCBFとの間には有意な差は認められなかった(Table 2)。rCBFの%変化率ではC群を100%とするとS₁群, S₂群においてrCBFはCO₂の変化に応じて変化した。CO₂反応性は全ての群において保たれていた。

(Fig. 1, 2, 3, Table 3, 4, 5) CO₂の反応性の傾き

Table 2. The values of PaCO₂, rCBF during normocapnia

Animal	Control		Sevoflurane 1%		Sevoflurane 2%	
	PaCO ₂	rCBF	PaCO ₂	rCBF	PaCO ₂	rCBF
1	36.6	33.8	35.5	14.8	39.0	15.2
2	41.5	16.5	37.9	15.2	38.1	15.8
3	37.1	38.3	40.5	32.0	43.7	34.8
4	32.5	16.8	37.0	15.1	34.1	16.9
5	39.0	36.4	31.0	26.6	31.4	25.5
6	33.4	32.6	31.5	30.3	33.2	35.2
7	34.6	45.0	32.4	37.9	34.1	38.5
8	32.1	37.1	36.7	36.9	37.7	38.1
rCBF						
Mean±SD		32.0±9.6		26.1±9.2		27.5±9.7

rCBF : ml/100g/min, PaCO₂ : mmHg

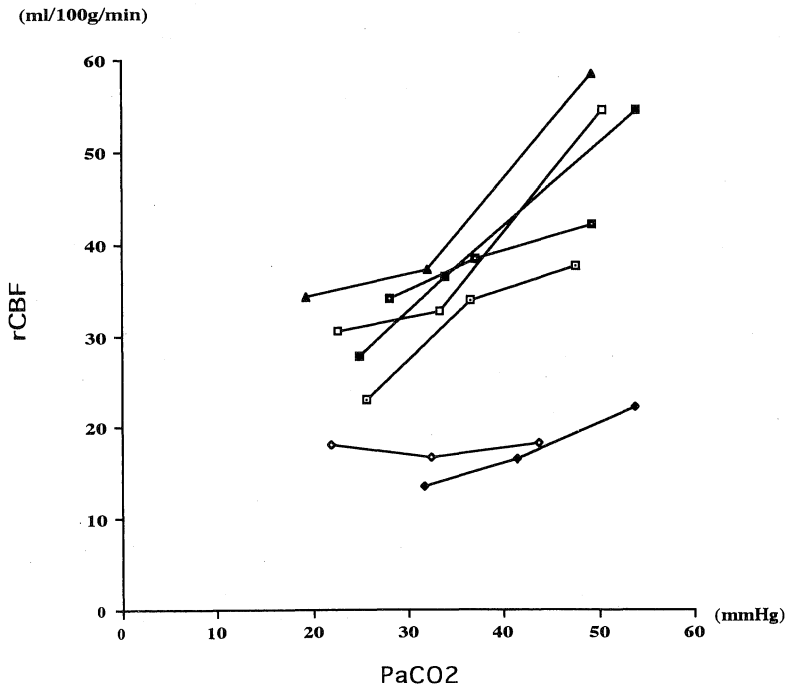


Fig. 1. Effect of arterial carbon-dioxide pressure to rCBF during .N₂O, O₂ (control)

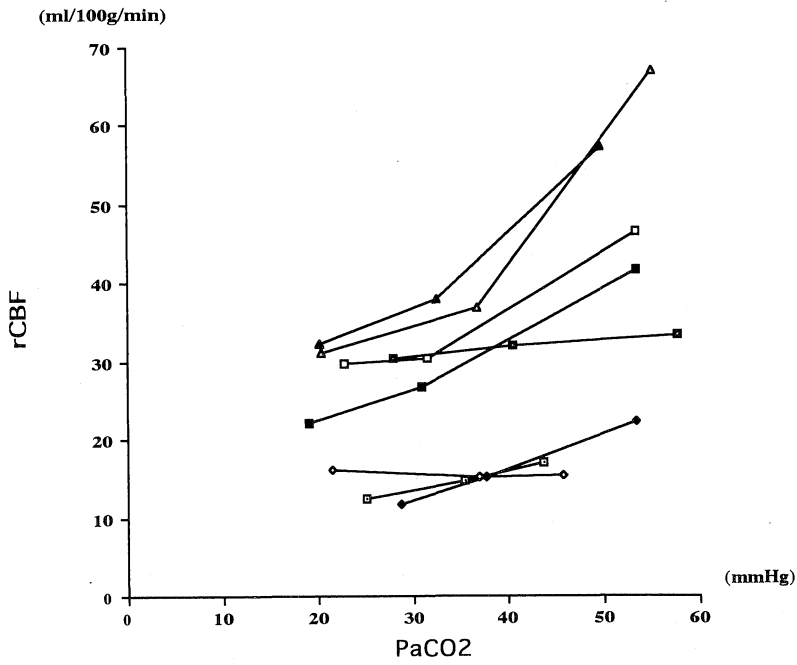


Fig. 2. Effects of arterial carbon-dioxide pressure to rCBF during 1% sevoflurane.

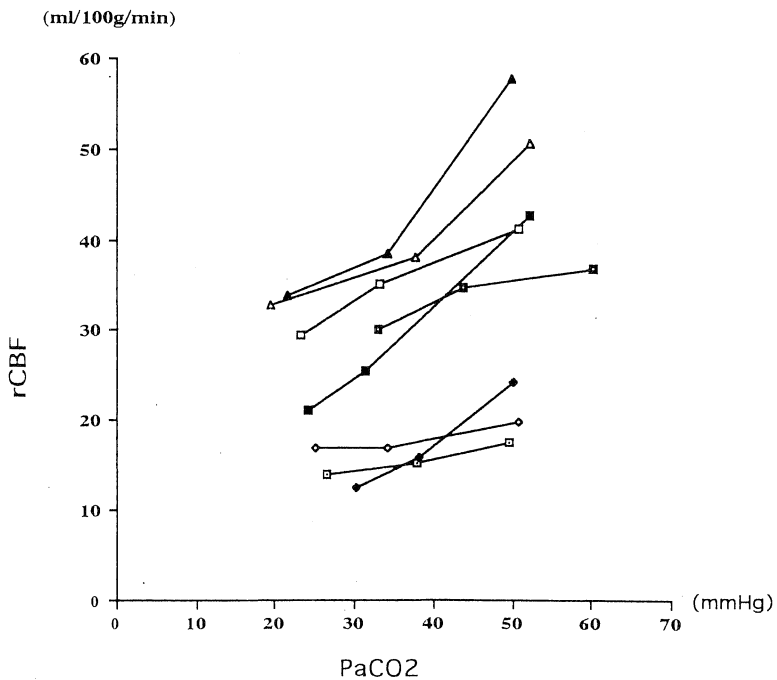


Fig. 3. Effect of arterial carbon-dioxide pressure to rCBF during 2% sevoflurane.

Table 3. The values of PaCO₂, rCBF during control

Animal	Hypocapnia		Normocapnia		Hypercapnia	
	PaCO ₂	rCBF	PaCO ₂	rCBF	PaCO ₂	rCBF
1	25.7	23.1	36.6	33.8	47.6	37.5
2	31.7	13.6	41.5	16.5	53.8	22.3
3	28.1	34.0	37.1	38.3	49.3	42.0
4	22.0	18.0	32.5	16.5	43.6	18.3
5	24.9	27.7	39.0	36.4	54.0	54.5
6	22.6	30.5	33.4	32.6	50.4	44.9
7	22.1	38.5	34.6	45.0	50.1	61.2
8	19.3	34.3	32.1	37.1	49.3	58.5
Mean	24.6	27.5	36.0	32.0	49.8	42.4
SD	3.7	8.0	3.2	9.6	3.1	14.9

rCBF : ml/100g/min, PaCO₂ : mmHgTable 4. The values of PaCO₂, rCBF during 1% sevoflurane

Animal	Hypocapnia		Normocapnia		Hypercapnia	
	PaCO ₂	rCBF	PaCO ₂	rCBF	PaCO ₂	rCBF
1	25.2	12.5	35.5	14.8	43.6	17.0
2	28.6	11.8	37.9	15.2	53.4	22.3
3	28.0	30.5	40.5	32.0	57.8	33.5
4	21.6	16.2	37.0	15.0	45.7	15.4
5	19.2	22.0	31.0	26.6	48.8	41.7
6	22.9	29.6	31.5	30.3	53.5	46.6
7	20.3	32.3	32.4	37.9	49.6	57.3
8	20.4	31.1	36.7	36.9	55.2	66.2
Mean	23.3	23.3	35.3	26.1	51.0	37.5
SD	3.4	8.2	3.2	9.2	4.5	17.6

rCBF : ml/100g/min, PaCO₂ : mmHgTable 5. The values of PaCO₂, rCBF during 2% sevoflurane

Animal	Hypocapnia		Normocapnia		Hypercapnia	
	PaCO ₂	rCBF	PaCO ₂	rCBF	PaCO ₂	rCBF
1	26.4	14.0	38.0	15.2	49.6	17.6
2	30.3	12.6	38.1	15.8	50.2	24.2
3	33.1	30.1	43.7	34.8	60.2	36.8
4	25.0	16.9	34.1	16.9	50.7	19.5
5	24.0	21.1	31.4	25.5	52.1	42.7
6	23.2	29.8	33.2	35.2	50.8	41.1
7	21.5	32.9	34.1	38.5	49.9	57.8
8	19.5	32.8	37.7	38.1	52.1	50.6
Mean	25.4	23.8	36.3	27.5	52.0	36.3
SD	4.2	8.0	3.6	9.7	3.2	13.7

rCBF : ml/100g/min, PaCO₂ : mmHg

$\Delta rCBF/\Delta CO_2$ (ml/100 g/min/mmHg)は、C群、S₁群、S₂群でそれぞれ hypocapnia - normocapnia 間で 0.47 ± 0.12 , 0.25 ± 0.12 , 0.34 ± 0.07 , normocapnia - hypercapnia 間で 0.63 ± 0.15 , 0.47 ± 0.14 , 0.55 ± 0.15 であった。C群、S₁群の normocapnia - hypocapnia 間と S₁群の hypocapnia - normocapnia 間と normocapnia - hyper-

capnia 間で有意な変化 ($p < 0.05$) が認められた。(Fig. 4, Table 6)

考 察

本研究では、rCBFの測定に Laser Doppler Flowmetry を用いたが、本法は 1 mm² の量の平均組織血流量

を測定することが可能であり、この方法にて得られる局所脳血流量は水素クリアランス法から得られる値と相関性があることはすでに示されている⁹⁾。Dopplerのprobeを大血管上に装着すると精度が低下するため血管の少ない部位での測定が必要であるが、今回の測定ではネコの脳表面を直視下に観察しているため、脳表の血管の無い血流の観察が可能であった。セボフルラン投与による低血圧に対してはアンギオテンシンを投与した。アンギオテンシンのネコの脳血管に対する影響は評価されていないが、人では、 $0.21 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 以内までなら、内頸動脈に直接投与しても脳血流量(CBF)に影響を及ぼさないとされている⁶⁾。

セボフルランのCBF、脳酸素消費量(CMRO₂)に及ぼす影響についてManoharら⁷⁾はrCBFをマイクロスフェアを用いて調べ1 MACおよび2 MACのセボフルランは無麻酔のブタの大脳皮、灰白質の血流をそれぞれ66%、64%低下させると報告している。一方、Schellerら⁸⁾はモルヒネ/笑気麻酔下のウサギにおいて0.5 MACと1 MACでは50%のCMRO₂の低下を示したものの水素クリアランス法による皮質脳血流には変化がないとしている。またイヌ⁹⁾におけるvenous outflow法による測定では0.5 MACでは脳血流に影響なく、0.5-2 MACへのセ

ボフルランの濃度変化ではCMRO₂が30%減少することも明らかにされている。Laser Doppler Flowmetryで測定した50%笑気麻酔下のネコのrCBFは $30 \pm 9 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ (100%)であった。1%および2%セボフルラン投与下におけるrCBFはそれぞれ 26 ± 9 (79%) $\text{ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ 、 27 ± 9 (83%) $\text{ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ と有意に低い値をしめしたが1%群と2%群との間には有意な差は認められなかった。今回測定したrCBFはLaser Doppler

Table 6. The values of $\Delta \text{CBF}/\Delta \text{CO}_2$

	HYPO-NORMO	NORMO-HYPER
CONTROL	0.47 ± 0.12	0.63 ± 0.15
SEVOFLURANE(1%)	$0.25 \pm 0.06^*$	$0.47 \pm 0.14^\#$
SEVOFLURANE(2%)	0.34 ± 0.07	0.55 ± 0.15

$\Delta \text{CBF}/\Delta \text{CO}_2$ are expressed during hypocapnia - normocapnia, normocapnia - hypercapnia in control, 1% and 2% sevoflurane anesthesia.

$\Delta \text{CBF}/\Delta \text{CO}_2$: $\text{ml}/100\text{g}/\text{min}/\text{mmHg}$

* $p < 0.05$, ** $P < 0.01$ VS control (HYPO-NORMO)

$^\#P < 0.05$, $^\#\#P < 0.01$ VS sevoflurane 1% (HYPO-NORMO)

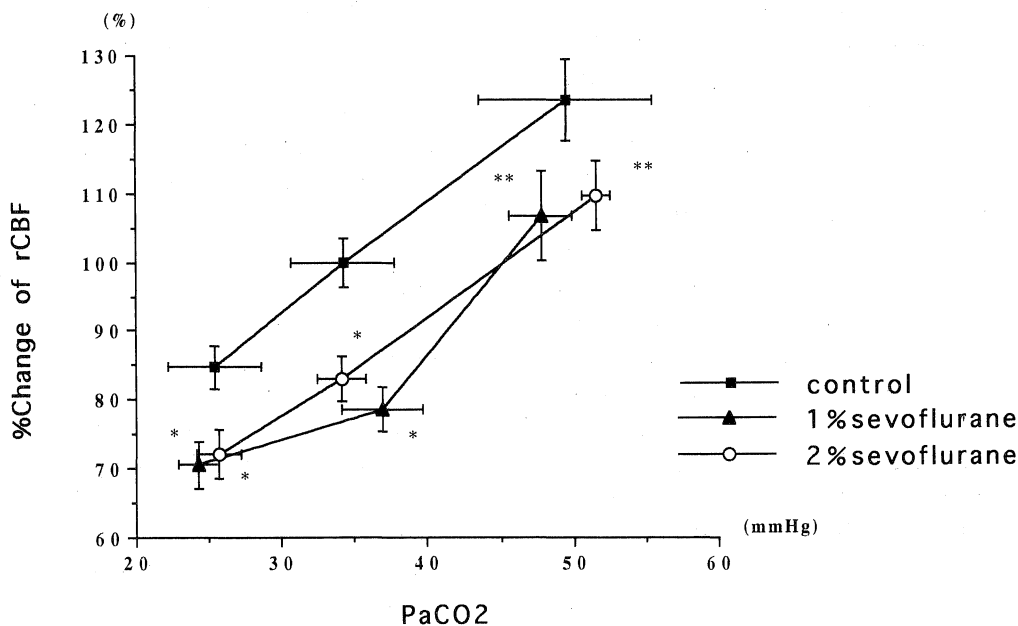


Fig. 4. Effects of arterial carbon-dioxide pressure to regional cerebral blood flow during N₂O, 1%, 2% sevoflurane anesthesia

* $p < 0.05$ VS Control

** $P < 0.01$ VS Control

Flowmetry によるもので大脳皮質表面のものである。測定部位としてはManohar らやSchellerらと同じであるが、ManoharらのブタではCBFは低下しており、SchellerらのウサギにおいてはCBFには変化は無かった。我々の研究では笑気麻酔下のネコに比べて1%、2%セボフルラン投与下でrCBFは有意に低下した。Manoharらのブタにおける報告でも1 MACと2 MACでのCBFに有意な差はなかった。これらの結果が異なるのは動物の種類によるセボフルランの脳循環への影響の違いや測定方法によるものであろうと思われ。rCBFのCO₂の変化に対する反応性については50%笑気麻酔下1%、2%セボフルランのすべての群でnormocapnia, hypocapnia, hypercapnia時の測定値にはそれぞれお互いに有意な差を示しCO₂反応性は維持されていた。PaCO₂の変化に対するrCBFの傾き $\Delta rCBF/\Delta CO_2$ (ml/100 g/min/mmHg)はC群, S₁群, S₂群でそれぞれnormocapnia-hypocapnia間で0.47±0.12, 0.25±0.12, 0.34±0.07, normocapnia-hypercapnia間で0.63±0.15, 0.47±0.14, 0.55±0.15であった。C群とS₁群のnormocapnia-hypocapnia間とnormocapnia-hypercapnia間で有意な差(p<0.05)が認められた。CBFのCO₂に対する反応性の傾きは1%セボフルラン投与時のhypocapnia-normocapnia間では緩やかであった。CBFとPaCO₂との関係は指数関数で表現されることが多いが、今回測定項目が少ないためリニアで求めた。一般に血管拡張作用のある薬剤は脳のCO₂反応性を増強させる。ハロタンやエトレンは脳血管を拡張させる作用が大きくCO₂反応性の傾きを増加させると報告されている¹⁰⁾。一方イソフルランは、ハロタンやエトレンに比べて脳血管を拡張させる作用は弱くCO₂反応性に及ぼす影響も少ない¹¹⁾。セボフルランの脳血管への影響はイソフルランと等しいという報告¹²⁾があり、セボフルランもイソフルランと同じく脳のCO₂反応性に及ぼす影響は小さいものと思われる。北口ら¹³⁾による虚血性脳疾患患者での研究においても0.88 MACのセボフルラン麻酔中のCO₂反応の傾きは1.29 ml/100 g/min/mmHgとYoungら¹⁴⁾によるハロタンやイソフルラン麻酔中のCO₂反応性の傾き1.29 ml/100 g/min/mmHg, 1.74 l/100 g/min/mmHgよりも小さいと報告している。今回セボフルラン1%投与でCO₂反応性の傾きはNORNO-HYPO間で緩やかになりCO₂反応性が低下した。一般にCBFとCMRO₂はカップリングしており、CMRO₂の低下によりCBFは減少する。1%セボフルラン群ではCMRO₂の低下によるCBFの減少がセボフルランの脳血管の拡張作用より優位に働き、一方2%セボフルラン投与時では脳血管への拡張作用がより大きくなったためCO₂反応性の

傾きに差が出たものも思われる。

今回、1%、2%セボフルラン麻酔中のCO₂に対する反応性は保たれており、1%セボフルラン投与によりCBFのCO₂に対する反応性は低下した。

結論として、1%、2%セボフルランは笑気麻酔下のネコの局所脳血流量を低下させた。局所脳血流の炭酸ガス反応性は維持することが示された。

文 献

- 1) Kazama, T. and Ikeda, K. : Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of Sevoflurane with Halothane and Isoflurane in the dog. *Anesthesiology* 68 : 435-437, 1988.
- 2) Buchweitz-Milton, E. and Weiss, H. : Perfused micro vasculature morphometry during middle cerebral artery occlusion. *Am. J. Physiol.* 255 : H623-628, 1988.
- 3) Morii, S., Nagai, A. C. and Winn, H. R. : Reactivity of rat pial arterioles and venules to adenosine and carbon dioxide window technique in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 6 : 34-41, 1986.
- 4) John, C., Drummond, M. D., Michael, M. and Todd, M. D. : The response of the Feline Cerebral circulation to PaCO₂ during Anesthesia with Isoflurane and Halothane during Sedation with N₂O. *Anesthesiology* 62 : 268-273, 1985.
- 5) Skarphedinsson, J. O., Harding, H. and Thoren, P. : Repeated measurements of cerebral blood flow in rats. Comparison between the hydrogen clearance method and laser doppler flowmetry. *Acta Physiol. Scand.* 134 : 133-142, 1988.
- 6) Olesen, J. : The effect of intracarotid epinephrine, norepinephrine, and angiotensin on the regional cerebral blood flow in man. *Neurology* 22 : 978-978, 1972.
- 7) Manohar, M. and Parks, C. M. : Porcine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentration of Sevoflurane anesthesia without and with 50% N₂O. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 231 : 640-648, 1984.
- 8) Scheller, M. S. : The effects of Sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of Isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology* 68 : 548-

- 551, 1988.
- 9) **Scheller, M. S.** and **Nakakimura, K.** : Cerebral effects of Sevoflurane in the dog : Comparison with Isoflurane and Enflurane. *Br. J. Anaesth.* **65** : 388-392, 1990.
 - 10) **Miletich, D. J.** and **Ivankovich, A. D.** : Absence of autoregulation of cerebral blood flow during halothane and enflurane anesthesia. *Anesth. Analg.* **55** : 100-109, 1976.
 - 11) **Drummond, J. C.** and **Todd, M.** : A comparison of the direct cerebral vasodilating potencies of halothane and isoflurane in the New Zealand white rabbit. *Anesthesiology* **65** : 462-467, 1986.
 - 12) **Mark, S.** and **Scheller, M. D.** : The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intra cranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology* **68** : 548-551, 1988.
 - 13) **Katuyasu, K.** and **Hisatoshi, O.** : Effect of Sevoflurane on Cerebral Circulation and Metabolism in Patient with Ischemic Cerebrovascular Disease. *Anesthesiology* **70** : 704-709, 1993.
 - 14) **Young, W. L.** and **Prohovnik, I.** : A comparison of cerebral blood flow reactivity to CO₂ during halothane versus isoflurane anesthesia for carotid endoarterioectomy. *Anesth. Analg.* **73** : 416-42, 1991.