

機関番号：13802
研究種目：基盤研究C
研究期間：2008～2010
課題番号：20591800
研究課題名（和文） 出血性ショック時の麻酔薬の薬力学的変化
研究課題名（英文） Influence of hemorrhagic shock on the pharmacodynamic effect of anesthetics
研究代表者
栗田 忠代士 (KURITA TADAYOSHI)
浜松医科大学医学部附属病院・講師
研究者番号：80303569

研究成果の概要（和文）：初年度は出血性ショック時に吸入麻酔薬の体動抑制効果（MAC）がどう変化するのか、またその機序について検討した。イソフルランのMACは循環血液量30%の出血により約25%低下し、これは輸液をしても回復できずナロキソン投与によって回復したことから、内因性オピオイドの関与が示唆された。2、3年目はプロポフォールの鎮静効果と体動抑制効果の変化を検討した。どちらも出血性ショック時には効果が増強し、その程度は同じであることがわかった。

研究成果の概要（英文）：First, author examined the influence of hemorrhagic shock on the minimum alveolar anesthetic concentration (MAC) of isoflurane and the mechanism. MAC of isoflurane was decreased approximately 25% after 30% of estimated blood volume loss. Because this change was not reversed by fluid infusion but additional naloxone reversed it, activation of the endogenous opioid system accounts for the decrease in MAC during hemorrhagic shock. In addition, author investigated the influence of hemorrhagic shock on the hypnotic and anti-nociceptive effects of propofol. Hemorrhagic shock increases both effects of propofol due to pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations, with the changes in pharmacodynamics occurring to a similar extent for both effects.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔蘇生学

キーワード：麻酔学、薬力学

1. 研究開始当初の背景

出血性ショックは多くの静脈麻酔薬の効果

を増強させる。これは血中濃度の上昇（薬物動態学的変化）、および中枢での薬剤感受

性の増加（薬物力学的変化）による。よって出血性ショック時は循環抑制や効果遷延を防ぐために投与量を減少させても薬効が増強しやすい。一方、吸入麻酔薬は静脈麻酔薬と薬物動態学的特徴が大きく異なる。吸入麻酔薬の肺での取り込みは心拍出量と血液ガス分配係数（溶解度）により制限され、ほとんどが代謝されることなく、呼吸から体外に排泄されるため、出血性ショック時も気化器の設定濃度以上に血中濃度が増加することはない。また薬物力学についても、我々はブタを用いた出血モデルにおいて、非代償期に至る重症出血性ショック例においても、イソフルラン麻酔は脳波による鎮静効果に変化をほとんどきたさないことを明らかにした¹⁾²⁾。この結果は周術期に大量出血を来している患者の鎮静コントロールには静脈麻酔薬より吸入麻酔薬を用いた方が容易であることを意味している。しかし、これらの報告はすべて薬物力学的評価を鎮静効果（脳波や立ち直り反射への影響）について調べたものであり、麻酔薬にとって大きな薬効（エンドポイント）のひとつである侵害刺激に対する体動抑制効果をみたものではない。実際に侵害刺激に対する体動は主に脊髄を中心とした大脳皮質下によって引き起こされ、脳波はこれらの要素を反映していない^{3),4)}。今までの報告は出血性ショック時に大脳皮質での薬剤感受性がどのように変化するか検討したものであり、大脳皮質下（おもに脊髄）での薬剤感受性の変化について検討されていなかったともいえる。本研究は出血性ショック時の麻酔薬の体動抑制効果への影響を調べた。

2. 研究の目的

目的の要旨

出血性ショック時に麻酔薬の鎮静作用と侵害刺激に対する体動抑制作用への影響が異なる（大脳皮質と脊髄での薬剤感受性の変化は異なる）ことを吸入麻酔薬と静脈麻酔薬で明らかにし、この違いが生じる機序を探る。

出血性ショック時における静脈麻酔薬の薬物力学的変化については、今までさまざまな報告がある。一方、吸入麻酔薬については最近の我々の報告¹⁾²⁾が代表的なものであるが、これらの報告のほとんどは出血性ショック時に麻酔薬の鎮静効果がどのように変化するのかを検討したもので、侵害刺激に対する体動抑制効果をみたものではない。本研究ではこの侵害刺激に対する体動抑制効果への

影響を調べ、今までの鎮静効果での結果と合わせることにより、さらに詳しく出血性ショック時の麻酔薬の薬物力学的変化を明らかにしようとするものである。我々の鎮静効果への結果では、出血性ショックが非代償期に至る重篤なものでも、吸入麻酔薬の鎮静効果はほとんど変化しないことがわかった。しかし侵害刺激に対する体動抑制の指標であるMACは出血性ショックによって大幅に低下することが報告され⁵⁾、体動抑制効果は鎮静効果と異なり、出血性ショックにおいて容易に増強することが予想される。本研究ではまずこれを我々の鎮静効果での実験と同じプロトコルで検証し、大量出血症例では鎮静に必要な麻酔薬量はあまり変化しないが、侵害刺激に対する体動抑制に必要な麻酔薬量は大きく減少する（大脳皮質と脊髄での薬剤感受性の変化は異なる）ことを示す。

また出血性ショック時になぜ中枢での薬剤感受性の増加（薬物力学的変化）が起こるのかはいまだに結論が出ていない。とくに代表的な鎮静薬であるプロポフォールの場合、ショックに伴って放出される内因性オピオイドが原因ではないかとする意見と蛋白と結合していない非結合型プロポフォールが増加することが原因ではないかとする意見で議論されている。確かに幾つかの報告では出血性ショック時、とくに引き続き大量の輸液蘇生を行った場合、薬効を左右する非結合型プロポフォールが増加することが報告されている。さらにナロキソンを投与しても出血性ショック時の鎮静効果の増強がリバースできなかったとする報告もみられ⁶⁾、これらからは薬物力学的変化は内因性オピオイドの放出によるものではないように見える。しかし吸入麻酔薬では静脈麻酔薬とは異なり、非結合型の上昇による薬効の増強は考えられない。またオピオイド存在下におけるMACとMAC-awake（50%の対象が覚醒している最小肺胞内濃度）への影響⁷⁾からも理解できるように、オピオイドの影響は大脳皮質（鎮静）に与える影響より、脊髄（侵害刺激に対する体動抑制効果）にはるかに大きな影響を及ぼす。よって以前の報告においてナロキソンで有意にリバースできなかった理由はプロポフォールの薬物力学的変化を脳波（鎮静効果）で評価したため、もし侵害刺激に対する体動で評価した場合には、出血性ショックによる薬物力学的変化は鎮静効果で評価した場合より大きく、かつナロキソンによって有意にリバースされた可能性が大いに考えられる。またMolinaらはラットでの実験において、出血性ショック時には内因性オピオイド

による鎮痛作用を示し、この鎮痛作用はオピオイド拮抗薬の前投与によって消失することを示した⁸⁾。これは内因性オピオイドにより体動抑制効果が増強していることを示唆するものである。本研究はこれらを検証し、出血性ショック時に大脳皮質と脊髄で異なる薬物力学的変化がなぜ起こるのかを説明できる可能性がある。

参考文献

- 1) Kurita T, Morita K, Fukuda K, Uraoka M, Takata K, Sanjo Y, Sato S. Influence of hemorrhagic shock and subsequent fluid resuscitation on the electroencephalographic effect of isoflurane in a swine model. *Anesthesiology* 103:1189-94, 2005
- 2) Kurita T, Morita K, Fukuda K, Uraoka M, Takata K, Sanjo Y, Sato S. Influence of hypovolemia on the electroencephalographic effect of isoflurane in a swine model. *Anesthesiology* 102:948-53, 2005
- 3) Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 78:707-12, 1993
- 4) Borges M, Antognini JF. Does the brain influence somatic responses to noxious stimuli during isoflurane anesthesia? *Anesthesiology* 81:1511-5, 1994
- 5) Mattson SF, Kerr CL, Dyson DH, Mirakhur KK. The effect of hypovolemia due to hemorrhage on the minimum alveolar concentration of isoflurane in the dog. *Vet Anaesth Analg* 33:296-301, 2006
- 6) DePaepe P, Van Sassenbroeck DK, Belpaire FM, Buylaert WA. Influence of naloxone on the increased sensitivity to propofol during hypovolemia in the rat. *Crit Care Med.* 29:997-9, 2001
- 7) Katoh T, Ikeda K. The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 88:18-24, 1998
- 8) Molina P. Endogenous opioid analgesia in hemorrhagic shock. *J Trauma* 54:S126-32, 2003

3. 研究の方法

<2008年度>

初年度はまず、我々の鎮静効果での動物実験¹⁾²⁾と同じ出血性ショックモデルを用い、吸入麻酔薬の体動抑制効果の指標であるMACを測

定した。このMACの変化は出血性ショックによる血行動態の悪化によるものか、それとも出血性ショックによって放出される内因性オピオイドが原因によるものか検討するため、出血後に膠質液輸液で血行動態を回復させてMACが回復するか、次にオピオイド拮抗薬のナロキソンを投与してMACが回復するか調べた。

<方法>

体重 30kg 前後のブタを用いた。イソフルラン吸入により麻酔を導入し、気管切開、人工呼吸下にイソフルランを呼気終末濃度 2%で維持した。大腿動脈に観血的動脈測定ライン（および脱血ライン）、右内頸静脈に肺動脈カテーテル（5F）、中心静脈カテーテル（18G）を留置した。カプノグラムを持続的に測定した。

病態を以下の順に変化させ（途中に出血、輸液、ナロキソン投与）、おのおのの病態でMACを測定した。また血液ガス分析、血行動態も測定した。

<実験手順>

i) コントロール

出血：循環血液量の 30% (21ml/kg) の脱血を約 30 分間で行い、さらに 30 分間安定化。

ii) 30%出血

輸液：21ml/kg の膠質液（HES 製剤）を約 30 分間で投与し、さらに 30 分間安定化。

iii) 30%出血＋輸液蘇生

ナロキソン投与：0.1mg/kg のナロキソンを静注し、さらに 30 分間安定化。

iv) 30%出血＋輸液蘇生＋ナロキソン投与

<MACの測定法>

おのおのの病態で、呼気終末イソフルラン濃度を 2%から開始した。この値は他施設におけるブタのイソフルランの MAC 値を参考に設定した³⁾。上肢の爪を鉗子で 1 分間クランプし、このクランプ中に体動がみられれば呼気終末濃度を 0.2%づつ増加させ、20 分間維持し再クランプした。これを体動がみられなくなるまで繰り返した。もし体動がなければ、逆に 0.2%づつ減少させ、20 分間維持し再クランプした。これを体動がみられるまで繰り返した。体動がみられる最大濃度と体動がみられない最小濃度の平均をもってその病態における MAC と定義した。

参考文献

- 1) Kurita T, Morita K, Fukuda K, Uraoka M, Takata K, Sanjo Y, Sato S. Influence of hemorrhagic shock and subsequent fluid resuscitation on the electroencephalographic effect of

isoflurane in a swine model. *Anesthesiology* 103:1189-94, 2005

2) Kurita T, Morita K, Fukuda K, Uraoka M, Takata K, Sanjo Y, Sato S. Influence of hypovolemia on the electroencephalographic effect of isoflurane in a swine model. *Anesthesiology* 102:948-53, 2005

3) Eger EI II, Johnson BH, Weiskopf RB, Holmes MA, Yasuda N, Targ A, Rampil IJ. Minimum alveolar concentration of I-653 and isoflurane in pigs: definition of a supramaximal stimulus. *Anesth Analg* 67:1174-6, 1988

<2009 年度、2010 年度>

吸入麻酔薬でみられた脳波への影響（鎮静効果）と MAC への影響（体動抑制効果）の違いが静脈麻酔薬プロポフォールでも同様にみられるのか検討した。ブタ出血性ショックモデルに、比較的大量のプロポフォールを持続投与しながら、脳波の変化から侵害刺激に対する体動消失が順に観察されるのを記録した。この間に経時的にプロポフォール濃度を測定することにより、プロポフォールの鎮静と体動抑制に対する用量反応曲線を得た。

<方法>

体重 30kg 前後のブタを用いた。イソフルラン吸入により麻酔を導入し、気管切開、人工呼吸下にイソフルランを呼気終末濃度 2% で維持した。大腿動脈に観血的動脈測定ライン（および脱血ライン）、右内頸静脈に肺動脈カテーテル（5F）、中心静脈カテーテル（18G）を留置した。脳波（Aspect 社製 A-1000）およびカプノグラムを持続的に測定し記録した。ブタを以下の 2 群（各群 12 匹）に分類した。

i) コントロール群（そのまま 80 分間観察）

ii) 出血群（動物間のショックレベルをより均一化するために、等量出血モデルではなく平均血圧 50mmHg に設定した等血圧性出血モデル¹⁾を用いた。20 分以上掛けて平均血圧を 50mmHg まで低下、この血圧を 60 分間維持。平均血圧が 52mmHg 以上に上昇する場合脱血、逆に 48mmHg 以下に低下する場合は輸血して血圧を維持）

<実験手順>

上記 2 群のいずれかの病態を作成後、イソフルランを中止する。呼気終末イソフルラン濃度が十分低下し、かつ脳波の回復を確認後、プロポフォールを中心静脈ルートより 50mg/kg/hr で持続投与を開始した。

投与開始から 2 分毎に大腿動脈より採血し

（プロポフォール濃度測定用）、以後ブタに自発的体動がみられるまで採血を 2 分毎繰り返した。

同時に 2 分毎、上肢を鉗子でクランプし、1 分間の間に体動がみられるか観察していく。もし体動がみられなくなったら、次の採血ポイントでプロポフォールの持続投与を中止する。

この間、脳波の測定も記録し、脳波（BIS または SEF を解析に使用）および侵害刺激に対する体動の両方の薬物力学的反応をプロポフォール濃度と解析した。解析は血中プロポフォール濃度と脳波または体動間のヒステレーシスループから効果器プロポフォール濃度と脳波または体動間の用量反応曲線を導き、各薬物力学的パラメータを算出した²⁾。これにより 1 匹の動物で、その病態における、鎮静と体動についての結果を得た。

両群で導かれた、鎮静と体動についての薬物力学的パラメータを比較して、出血性ショックによるプロポフォールの脳波と体動への影響の違いを検討した。

参考文献

- 1) Johnson KB, Egan TD, Kern SE, McJames SW, Cluff ML, Pace NL. Influence of hemorrhagic shock followed by crystalloid resuscitation on propofol: a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Anesthesiology* 101:647-59, 2004
- 2) Hill AV: The possible effect of the aggregation of the molecules of hemoglobin on its dissociation curves. *J Physiol* 40:iv-vii, 1910

4. 研究成果

<2008 年度>

MAC は出血性ショックによって明らかに低下した。具体的にイソフルランの MAC は上記おのこの状態で i) $2.05 \pm 0.28\%$ 、ii) $1.50 \pm 0.51\%$ 、iii) $1.59 \pm 0.53\%$ 、iv) $1.96 \pm 0.26\%$ と変化した（下図 1 参照）。

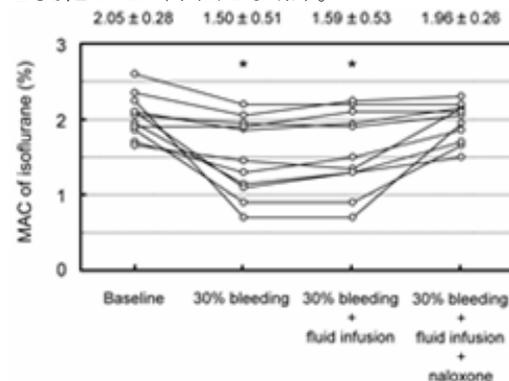


図 1. 各病態における MAC の変化

MAC の減少率は心拍出量の減少率およびラクトレートの上昇率と正の相関を示し (MAC の減少率 = $0.81 \times$ (心拍出量の減少率)、 $r^2 = 0.824$ 、 $p < 0.0001$ 、MAC の減少率 = $0.736 \times$ (ラクトレートの上昇率)、 $r^2 = 0.736$ 、 $p = 0.0004$)、出血性ショックが重症なほど MAC の低下が大きかった (下図 2 参照)。

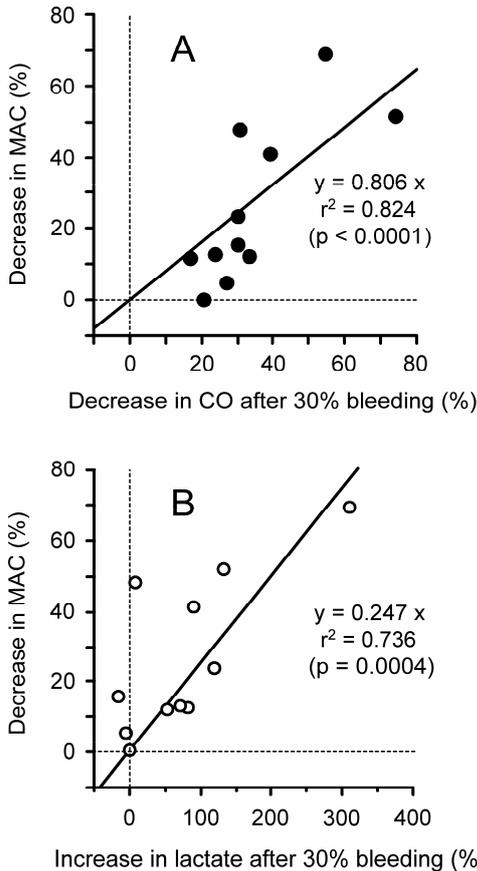


図 2. 心拍出量(CO)の低下率またはラクトレートの上昇率と MAC の減少率との関係

HES 輸液は出血性ショックの血行動態および代謝性変化を明らかに改善した。しかし MAC の低下は輸液によって改善せず、ナロキソン投与によってリバースされたことから、MAC の低下は血行動態の悪化によるものではなく、出血性ショックによって放出される内因性オピオイドが原因であることが本年度の実験結果から示唆された。

<2009 年度、2010 年度>

出血性ショック群では BIS が基準値の 50% に低下するまたは体動がみられなくなるのに必要なプロポフォール量が 54%、38% にまで低下した。BIS が 50% 低下するときまたは体動が 50% みられなくなる効果器濃度はコン

トロール群、出血群でそれぞれ 11.6 ± 3.8 、 $9.1 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$ 、 26.8 ± 1.0 、 $20.6 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ であった。鎮静同様、体動抑制効果も薬物動態学的変化によって増強すること、またその程度は吸入麻酔薬と異なり (イソフルランでは鎮静効果はほとんど変化しないが、体動抑制効果は大きく変化する)、鎮静体動抑制ともに同程度であることがわかった (実験で得られた詳しい結果は以下の図や表に示す)。

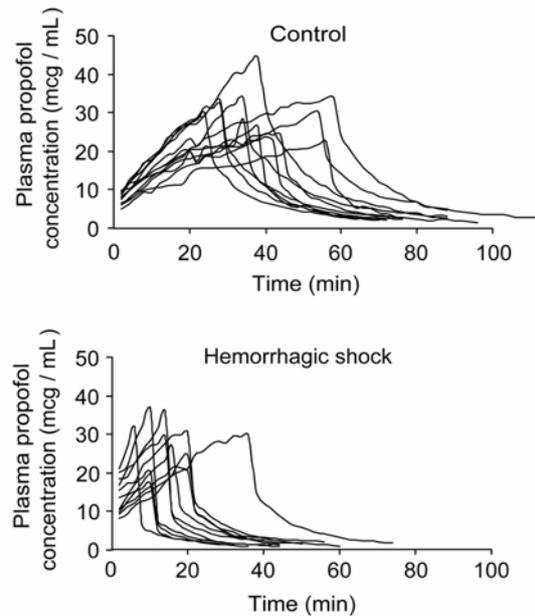


図 1. コントロール群と出血性ショック群のプロポフォール濃度の推移

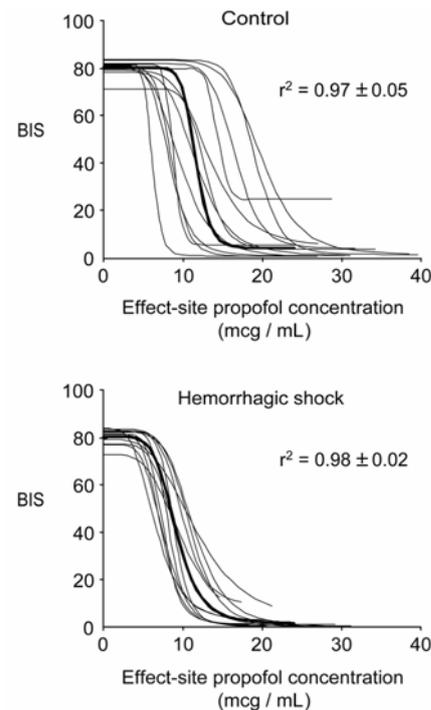


図 2. BIS と効果器プロポフォールの関係

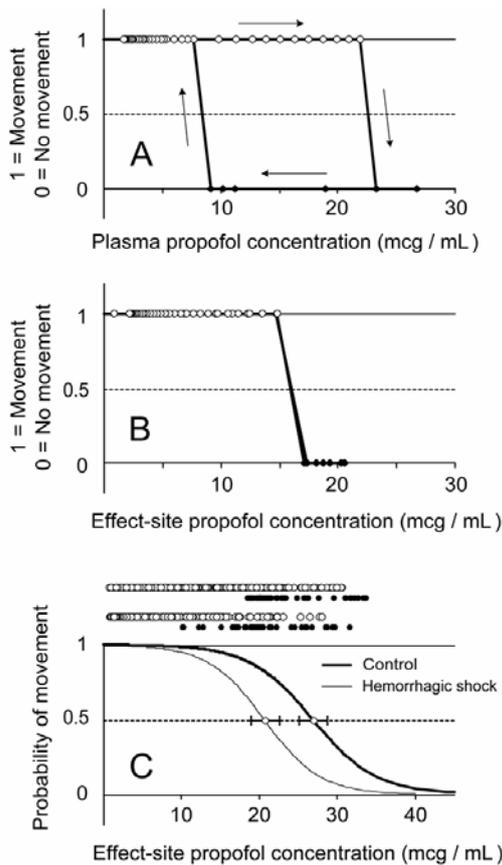


図 3. A: 体動と血液プロポフォール濃度のヒステレシスループ、B: 体動と効果器プロポフォール濃度、C: 両群の体動の容量反応曲線

表 1. 両群の薬物動態パラメータ

	コントロール (n = 12)	出血性ショック (n = 12)
Central compartment: V_1 (mL / kg)	168 ± 54	86 ± 27 *
Peripheral compartment: V_2 (mL / kg)	98 ± 63	45 ± 22 *
Elimination clearance: Cl_1 (mL / min / kg)	30 ± 8	30 ± 7
Distribution clearance: Cl_2 (mL / min / kg)	29 ± 18	13 ± 10 *

Data are expressed as mean values ± SD.
* Significant difference versus control.

表 2. 両群の薬力学パラメータ

鎮静効果	コントロール (n = 12)	出血性ショック (n = 12)
k_{e0} (1 / min)	0.30 ± 0.13	0.28 ± 0.15
E_0	80.0 ± 3.2	80.5 ± 3.4

E_{max}	4.0 ± 6.8	1.3 ± 2.4
γ	13.1 ± 13.6	6.0 ± 1.7
EC_{50} ($\mu\text{g} / \text{mL}$)	11.6 ± 3.8	9.1 ± 1.7 *
体動抑制効果	コントロール (n = 12)	出血性ショック (n = 12)
$k_{e0-immobility}$ (1 / min)	0.12 ± 0.08	0.21 ± 0.09 *
$EC_{50-immobility}$ ($\mu\text{g} / \text{mL}$)	26.8 ± 1.0	20.6 ± 1.0 *

Data are expressed as mean values ± SD. E_0 = baseline bispectral index (BIS) effect level; E_{max} = maximal BIS effect; EC_{50} = effect-site concentration producing 50% of the maximal BIS effect; $EC_{50-immobility}$ = effect-site concentration producing a 50% probability of movement; γ = measure of curve steepness; k_{e0} = elimination constant from the effect site for hypnosis; $k_{e0-immobility}$ = elimination constant from the effect site for immobilization; * significant difference versus control.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

(1) Kurita T, Takata K, Morita K, Sato S: Lipophilic beta-adrenoceptor antagonist propranolol increases the hypnotic and anti-nociceptive effects of isoflurane in a swine model. Br J Anaesth (査読有) 100: 841-5, 2008

(2) Kurita T, Takata K, Morita K, Morishima Y, Uraoka M, Katoh T, Sato S: The influence of hemorrhagic shock on the electroencephalographic and immobilizing effects of propofol in a swine model. Anesth Analg (査読有) 109: 398-404, 2009

(3) Kurita T, Takata K, Morita K, Uraoka M, Sato S: The Influence of Endotoxemia on the Electroencephalographic and Antinociceptive Effects of Isoflurane in a Swine Model. Anesth Analg (査読有) 110: 83-8, 2010

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者
()

研究者番号：

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
()

研究者番号：