

氏 名 西 岡 克 郎

授 与 学 位 医 学 博 士

学位授与年月日 昭和39年3月6日

学位授与の根拠法規 学位規則才5条才2項

最 終 学 歴 昭和32年3月 順天堂大学医学部卒業

学位論文題目 METHOXYFLURANE(ペプトレン)麻酔の研究
才一報 血中濃度定量法および血中濃度の推移について
才二報 昇圧剤および筋弛緩剤の循環器系に及ぼす影響

論文審査委員 東北大学教授 岩 月 賢 一

東北大学教授 橋 本 虎 六

東北大学教授 小 沢 光

論 文 内 容 要 旨

研 究 目 的

吸入麻酔剤の循環器系，中枢神経系に及ぼす影響は，換気が一定の時は血中濃度によつて規定されるので，血中濃度の測定は極めて重要である。また他の薬剤が重篤な副作用をなしその麻酔剤と併用しうるか否かと云う DRUG COMPATIBILITY も臨床上一切の事である。著者は第一報において新しい弗化系吸入麻酔剤 METHOXYFLURANE (2, 2-DICHLORO-1, 1-DIFLUOROETHYL METHYL ETHER) の血中濃度定量法について探索し，ついで臨床例について麻酔深度と血中濃度の推移を調べ，第二報において METHOXYFLORANE 麻酔下における筋弛緩剤及び各種昇圧剤の循環器系に及ぼす影響を検討し，本剤の臨床上的適用性と安全性を明らかにしようとした。

第 一 報

実験方法：METHOXYFLURANE の血中濃度の定量にはガスクロマトグラフを使用し，溶媒にトルエン，カラムに液体パラフィン，CARRIER GAS にヘリウムを用い，カラム温度 125°C，試料温度 156°C，試量一回注入量 0.3 ml とした。次に上腹部開腹手術患者 15 名を選び，5 名づつ 3 群に分け I, II 群はマスクを用いて徐々に導入し，良好な上腹部の筋弛緩をうるまで麻酔を深くし，その時の動脈血中濃度と脳波パターンを求めた。その後 I 群は 30 分間閉鎖式で純酸素のみを与えた後，笑気酸素の高流量で洗い出し，II 群は直ちに笑気酸素の高流量で洗い出し，両群の血中濃度減少の推移を比較した。III 群は笑気，筋弛緩剤を併用して浅い外科期に麻酔を維持した。最後に各群とも呼びかけに應ずる程度に覚醒した時の血中濃度を求めた。

成績：前記の条件で本剤は溶媒のトルエンによく移行し，液体パラフィンを固定相とすると，RETENTION TIME は 4 分，トルエンのそれは 6 分半でよく分離したピークを形成し，7.5 mg % から定量可能であり，回収率は 93 % であつた。臨床的に上腹部の筋弛緩が良好な深麻酔時の血中濃度は約 3.5 mg %，脳波は 3~6 C. P. S. 40~60 μ V の徐波が低振幅の速波の上に重畳するパターンを呈した。浅い外科期と覚醒時の血中濃度は夫々約 2.5 mg % と 8 mg % であつた。導入及び維持中には動脈血濃度は静脈血濃度より高いが，投与を中止すると次第にその差は小さくなつた。本剤投与を中止してからの血中濃度の減少は緩徐で，I 群と II 群との間に殆ど差は見られず，両群共に覚醒遅延を来たしたが，III 群ではこれらはみられなかつた。

第 二 報

実験方法：体重 10~15 kg の成犬 24 頭を用い，JEFFERSON ベンチレーターを用いて一定換気条件で調節呼吸下で METHOXYFLURANE を吸入させ，種々の麻酔深度に維持し，動脈血

中濃度を測定すると共に、筋弛緩剤及び各種昇圧剤を静注し、その際の血圧、心搏数、心電図（第Ⅱ誘導）の変動を記録した。筋弛緩剤には d-TUBOCURARINE CHLORIDE (0.3mg/Kg) と DIALLYL-NOR-TOXIFERINE (0.2mg/Kg) を用い、昇圧剤としては INOTROPIC ACTION の有無、強弱から見て 3 群に分け、A 群には METHOXAMINE (1mg/Kg)、NEOSYNEPHRINE (40r/Kg) と HYPERTENSIN II (20r/kg) を、B 群には THÉRAPTIQUE (2mg/Kg) と EFFORTIL (0.5mg/kg) を、C 群には NOREPINEPHRINE (20r/Kg) と EPINEPHRINE (100r/Kg) を選び、体重あたり臨床使用量の 2.5~3.5 倍量を投与したが、EPINEPHRINE のみは心室細動発生の有無をみるためにとくに大量を与えた。

成績: METHOXYFLURANE 麻酔下では d-TUBOCURARINE CHLORIDE は対照の笑気麻酔時に比し、有意の差 ($P < 0.01$) を以て血圧下降を来し、回復も遅延した。DIALLYL-NOR-TOXIFERINE では殆ど血圧下降は見られなかつた。昇圧剤の中で NEOSYNEPHRINE では全例徐脈を呈し、上室性不整脈を見たのみであつた。HYPERTENSIN II も心電図上の変化は軽微であつたが、心搏数は増加するものが多かつた。METHOXAMINE では全例徐脈を呈し、心電図上の変化は前二者よりもやや強く、8 頭中 1 頭に心室性不整脈の発生をみた。THÉRAPTIQUE と EFFORTIL では心搏数は増加し、かなりの頻度で心室性不整脈を生じ、とくに EFFORTIL ではその持続が長いのを常とした。NOREPINEPHRINE では心室性期外収縮の頻発又は心室性頻脈がしばしばみられたが、急性失血直後の 1 頭を除いた 6 頭では心室細動ならず、EPINEPHRINE ではその投与量が著しく多いにもかかわらず全例に心室性頻脈をみたのみで、心室細動は 8 頭中 1 頭にも生ぜしめる事は出来なかつた。不整脈の発生頻度及びその重篤性と麻酔深度との間には必ずしも一定の関係は見出されなかつた。

結 論

METHOXYFLURANE 麻酔時の血中濃度をガスクロマトグラフを用いて測定し、深麻酔では約 35mg%、浅い外科期 25mg%、覚醒時 8mg% であつた。投与を中止してからの血中濃度の減少は緩徐である事から、高度の筋弛緩を必要とする時は、深麻酔で筋弛緩を得る事よりも笑気、筋弛緩剤を併用して浅い外科期に維持するいわゆる「バランス麻酔」の方が合理的である事を実験的に確認した。METHOXYFLURANE 麻酔時には d-TUBOCURARINE CHLORIDE は血圧下降を来さず事から、筋弛緩剤としては DIALLYL-NOR-TOXIFERINE の方が好ましい。昇圧剤の中 NEOSYNEPHRINE、HYPERTENSIN II 等は多量でも心電図上重篤な変化は少ないが、THÉRAPTIQUE、EFFORTIL は量が多いと心室性不整脈の発生をみた。NOREPINEPHRINE、EPINEPHRINE は心室性不整脈乃至頻脈の発生をみたが、心室細動を生ぜしめる事は出来なかつた。以上の結果から METHOXYFLURANE の心筋感受性はサイクロプロペイン、フロセソール及びクロロホルムよりもはるかに弱いものと思われる。

審査結果の要旨

Methoxyflurane は新しい弗化系吸入麻酔剤で、麻酔深度と血中濃度、各種昇圧剤の適用性等についてはいまだ定説がない。著者はガスクロマトグラフを使用し、麻酔深度と血中濃度との関係をしらべ、さらに Methoxyflurane 麻酔下における各種昇圧剤および筋弛緩剤の循環器系への影響を検討し、次の成績を得た。

1. 上腹部手術で腹筋の弛緩良好な麻酔深度では、3~6 C.P.S., 40~60 mV の徐波が低い振幅の速波の上に重畳する脳波パターンを呈し、この際の動脈血中の Methoxyflurane の濃度は 35 mg% 前後であつた。さらに麻酔を深くして Burst suppression の現われ始める時期では 40 mg%、一方浅い外科期では 20~25 mg%、麻酔からの覚醒時では 8 mg% であつた。

2. 吸入中止後の血中濃度の減少は緩徐で、このことは本剤使用後の覚醒遅延を裏付けるものである。

3. Methoxyflurane 麻酔下、Nesynephrine, Hypertensin 11 および Methoxamine の中、Methoxamine を除いては、かなり多量投与されても心電図上重篤な変化はなかつた。Effortil や Théraplique は使用量が多いとかなりの頻度に心室性不整脈を来たした。

4. Norepinephrine および Epinephrine も心室性不整脈を惹起するが、サイクロプロベイン、フローゼン、クロロホルム麻酔下と異り、多量でも心室細動は発生しなかつた。

5. Methoxyflurane 麻酔下に d-Tubocurarine chloride を投与すると、笑気麻酔時よりも血圧下降が高度であつたが、Diallyl-nor-toxiferine では血圧下降はほとんどみられなかつた。

以上の結果は Methoxyflurane 麻酔下における麻酔深度の判定や、併用する薬剤の適用性と安全性とを明らかにしたもので、Methoxyflurane 麻酔の臨床使用に一つの指針を与えるものである。

よつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。