

の導入と外科技術の発達により、低血圧麻酔の適応は術野の出血量を減少させ視野をみやすくする顕微鏡下手術などに適応が限定されてきている。

われわれは今まで各種吸入麻酔薬、麻酔深度と糖尿病との関係を検討してきた²⁾。今回は、低血圧麻酔に用いられる trimetaphan (以下 TMP), nitroglycerin (以下 TNG), および prostaglandin E₁ (以下 PGE₁) の耐糖能に対する影響を静脈内ブドウ糖負荷試験(以下 IVGTT)を用いて検討した。

II. 対象および方法

対象は乳房切除術予定女性患者 21 名で、本人および家族に糖尿病の既往歴はなく、ASA の PS^{*1)} I~II の症例を対象とした。対象とした患者は乳癌手術での全身麻酔では術中に通常よりも低血圧で管理し出血量を減少させ、輸血を必要としない状態を得ることが特徴である。術前に本研究の目的、方法や危険性などの内容について十分に説明し本人の承諾を得た。また東京慈恵会医科大学倫理委員会に当研究について申請して承認されている。これらの症例を無作為に 7 症例ずつ TMP 群、TNG 群、PGE₁ 群に登録した。

麻酔は各症例とも前投薬は用いず、麻酔は thiamylal sodium 5 mg/kg と vecronium bromide 0.15 mg/kg で導入挿管し、麻酔維持は isoflurane 1.0 MAC^{*2)}、笑気 67%、O₂ 33% で呼吸は呼気終末二酸化炭素を 30~35 mmHg に維持する様に呼吸器を調節した。心電図・観血的血圧をモニターしながら 15 分以上麻酔安定後、0.5%TMP か、0.05%TNG、あるいは 0.001%PGE₁ を微量注入器で持続点滴し、収縮期血圧を 80±5 mmHg に 15 分間以上維持した後に IVGTT を施行した。IVGTT はコントロール採血後、50%ブドウ糖 40

ml (ブドウ糖 20 g) を 3 分間かけて静注し、ブドウ糖投与後、1・3・5・10・20・30 分に動脈から 5 ml ずつ採血する。Pfeifer らの一般的 IVGTT を一部変更した方法で実施した³⁾。

麻酔中は観血的血圧測定、心電図、パルスオキシメーター、呼気終末二酸化炭素濃度を連続的にモニターした。

血糖値 (以下 PG) の測定は酵素法 (Glu-PH 法) による日立製作所製自動分析装置 (7150 型) を用いた。血漿インスリン値 (以下 IRI) 測定には RIA 固相法によるアドバテイク東洋社製ビーズ洗浄機 (RBW200)、タフト社製 γ -カウンター用オートローラー、アロカ製 γ カウンター (ARC950) を用いた。測定後 insulinogenic index (Δ IRI/ Δ PG), acute insulin response (以下 AIR) および血糖曲線より糖消失率 (以下 K 値) を求めて検討した。

Δ IRI/ Δ PG は IVGTT から得られた PG, IRI の前値・1・3・5 分値から、 Δ IRI/ Δ PG=IRI (1 分値+3 分値+5 分値-前値×3)/PG (1 分値+3 分値+5 分値-前値×3) の式を用いて求めた⁴⁾。AIR は IVGTT から得られた IRI の前値・1・3・5 分値から AIR=IRI (1 分値+3 分値+5 分値-前値×3)/3 の式を用いて求めた⁴⁾。K 値は IVGTT で得られた各時間の PG を求め、片対数グラフの縦軸に PG を横軸に時間値をプロットして 10・20・30 分値を通る回帰曲線を引く。その直線を延長して 0 分に外挿し、その PGC₀ が半分になるまでの時間を T1/2 として $K=0.693/T1/2 \times 100$ の式を用いて求めた⁵⁾。

検定は分散分析を用い、有意水準を 0.05% 未満とした。

III. 結 果

対象症例の背景は年齢、身長、体重および BMI についてすべての項目で 3 種類の薬剤群間に有意差を認めなかった (Table 1)。

血糖値 (PG, Table 2, Fig. 1) は各群とも IVGTT 前値では、各群間に有意差はみられなかった。IVGTT 1 分後には各群それぞれ 478±63 mg/dl, 419±40 mg/dl, 411±9 mg/dl と頂値を示した。その後、時間とともに 3, 5, 10, 20, 30 分と低下したが、30 分後でも 3 群ともに前値に比有

*1: ASA P.S. (Physical Status)

患者の全身継続的疾患の有無を中心に全身状態を評価する方法。1962 年にアメリカ麻酔学会 (ASA) で定められ、1 から 5 までの 5 段階に分類されていて合併症の無い健康な症例を P.S. 1 度として順次重症化してゆく。

*2: MAC (minimum alveolar concentration)

侵害刺激に対して人や動物の 50% が体動する時の各吸入麻酔薬の最小肺泡濃度を 1 MAC とする。その数値から麻酔の深度を示すことができる。

意に高い値を示した。群間の比較では TMP 群と PGE₁ 群の 1 分後のみに有意差が見られた。

次に IRI でも (Table 2, Fig. 2), PG と同様に各群ともに前値での有意差は無く IVGTT 1 分後で頂値を示した。その値は PGE₁ 群では他の TNG 群, TMP 群に比べ上昇は少なくほぼ 2 分の 1 以下であった。その後, 3 分・5 分・10 分と時間とともに各値とも低下したが, 10 分後以後は 20 分・30 分とほぼ一定の値を示した。IRI の群間比

較では, IVGTT 1 分後では TNG 群と PEG₁ 群に有意の差がみられたが, TMP 群と PGE₁ 群・TNG 群では有意差はみられなかった。3 分後から 20 分までは TMP 群と TNG 群が PGE₁ 群に比べ有意に高値を示した。しかし TMP 群と TNG 群間では有意の差はみられなかった。

前記の PG および insulin 反応曲線から求められた Δ IRI/ Δ PG, AIR, K (% \cdot min⁻¹) の各々の数値を (Fig. 3, 4, 5) 示す。 Δ IRI/ Δ PG では TNG 群と PGE₁ 群間, TMP 群と TNG 群間両方に有意の差がみられたが, TMP 群と PGE₁ 群の間には有意差はみられなかった (Fig. 3)。また AIR では TMP 群・TNG 群が PGE₁ 群に比べ有意に高値を示したが TNG 群と TMP 群では有意差はなかった。K 値については AIR と同様 TMP 群と PGE₁ 群, TNG 群と PGE₁ 群間に有意差が有り, TMP 群と TNG 群間には有意差はみられなかった。

IV. 考 察

血中のブドウ糖は自律神経と各種のホルモンが密接に連携し, 腸管からの吸収や肝でのグリコーゲンの合成, 末梢組織でのエネルギー源としての利用, さらに余分なブドウ糖の腎からの排泄など

Table 1. Characteristics of the patients. Data values are presented as mean \pm SD. No statistically significant differences between groups.

	TMP	TNG	PGE ₁	P
N	7	7	7	
Age (years)	48.7 \pm 9.1	52.1 \pm 4.8	46.7 \pm 8.5	NS
Weight (kg)	59.5 \pm 10.6	51.8 \pm 5.3	53.7 \pm 6.1	NS
Height (cm)	155.2 \pm 5.0	154.3 \pm 4.6	156.6 \pm 4.4	NS
BMI (kg \cdot m ⁻²)	23.3 \pm 3.7	21.8 \pm 2.5	22.0 \pm 3.0	NS

TMP: trimetaphan, TNG: trinitroglycerin, PGE₁: prostaglandin E₁

Table 2. Plasma Glucose (PG, mg/dl) and Plasma Insulin (IRI, μ U/ml). Effect of hypotension anesthesia induced by TMP, TNG and PGE₁ on plasma glucose and plasma insulin after injection of 20 g glucose.

	Hypotensive drug	control	1 min.	3 min.	5 min.	10 min.	20 min.	30 min.
Plasma Glucose (mg/dl)	TMP	122 \pm 55	478 \pm 63 * +	395 \pm 39 *	358 \pm 26 *	308 \pm 20 *	262 \pm 16 *	234 \pm 17 *
	TNG	114 \pm 18	419 \pm 40 *	368 \pm 35 *	336 \pm 33 *	285 \pm 27 *	254 \pm 21 *	228 \pm 21 *
	PGE ₁	118 \pm 11	411 \pm 9 *	360 \pm 10 *	332 \pm 11 *	300 \pm 16 *	268 \pm 20 *	251 \pm 24 *
IRI (μ U/ml)	TMP	3.8 \pm 2.2	50.1 \pm 37.9 *	48.1 \pm 36.0 #	33.4 \pm 26.0 #	22.2 \pm 13.6 #	18.0 \pm 8.0 #	17.8 \pm 8.4 *
	TNG	5.3 \pm 4.5	40.6 \pm 18.7 * **	26.3 \pm 12.0 * #	19.3 \pm 7.8 * #	18.7 \pm 9.4 * #	19.2 \pm 6.4 * #	22.9 \pm 10.8 * #
	PGE ₁	2.5 \pm 0	16.7 \pm 7.8 *	11.8 \pm 3.1 *	8.7 \pm 3.1 *	7.5 \pm 3.4 *	6.1 \pm 2.6 *	10.5 \pm 7.6 *

mean \pm SD * $P < 0.05$ versus control, # $P < 0.05$; TMP, TNG versus PGE₁, + $P < 0.05$; TMP versus PGE₁, ** $P < 0.05$; TNG versus PGE₁.

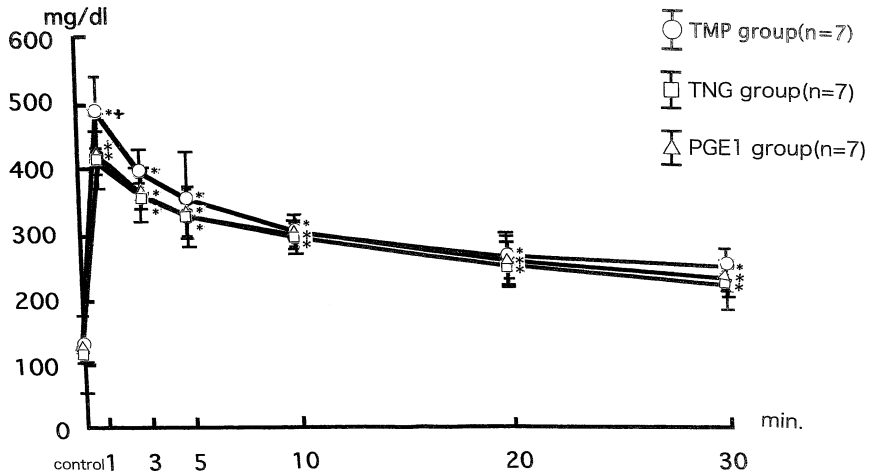


Fig. 1. Plasma glucose after intravenous glucose tolerance test. Mean values and ranges of plasma glucose control and intervals after injection of 20 g glucose in TMP, TNG and PGE₁ groups. mean±SD **P*<0.05 versus control, ***P*<0.05; TMP versus PGE₁.

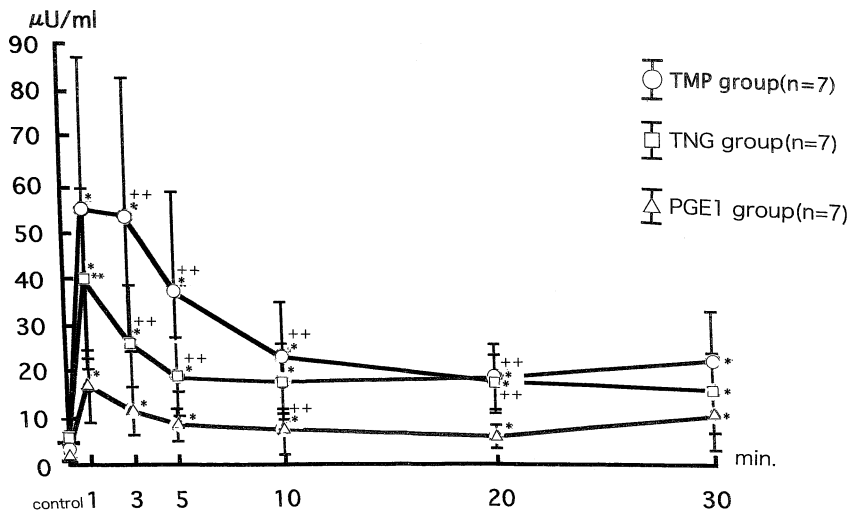


Fig. 2. IRI after intravenous glucose tolerance test. Mean values and ranges of IRI control and intervals after injection of 20 g glucose in TMP, TNG and PGE₁ groups. mean±SD, **P*<0.05 versus control, ***P*<0.05; TNG versus PGE₁, **P*<0.05; TMP, TNG versus PGE₁.

が関与して血糖値が調節されている。

麻酔中の血糖値は麻酔方法と手術侵襲の大きさによって大きく左右されるといわれている。麻酔方法としては、局所麻酔薬自身および硬膜外麻酔や脊髄クモ膜下麻酔などの局所麻酔では耐糖能が保たれるため、糖尿病の患者の麻酔に好んで選択されている。

一方、全身麻酔では吸入麻酔と静脈麻酔薬(NLA)で耐糖能に相違がみられる⁶⁾。また、各種吸入麻酔薬では、古くは Reynolds ら⁷⁾の ether は血糖を上昇させ、halothane および enflurane についても、*in vivo*, *in vitro*ともインスリンの機能を抑制し血糖値を上昇させることが報告されている⁸⁾⁹⁾。しかし、これらの実験ではいくつかの問

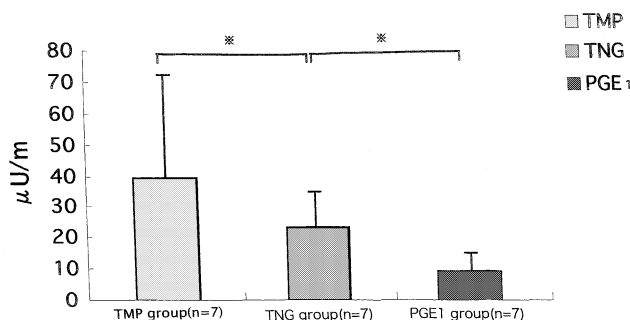


Fig. 3. Changes in insulinogenic index in TMP, TNG and PGE₁ groups. Insulinogenic index was calculated by $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$ at control, 1, 3 and 5 minutes after injection of 20 g glucose. mean \pm SD * $P < 0.05$.

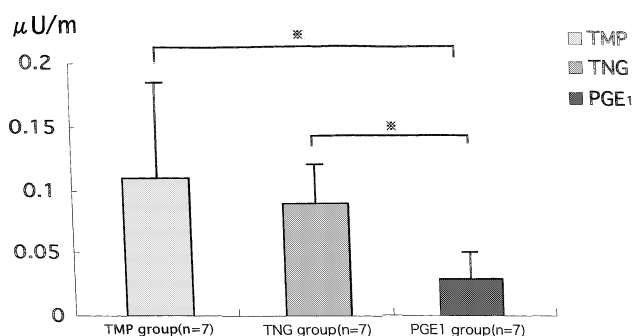


Fig. 4. Changes in acute insulin response (AIR) in TMP, TNG and PGE₁ groups. AIR values was calculated by IRI at control, 1, 3 and 5 minutes after injection of 20 g glucose. mean \pm SD * $P < 0.05$.

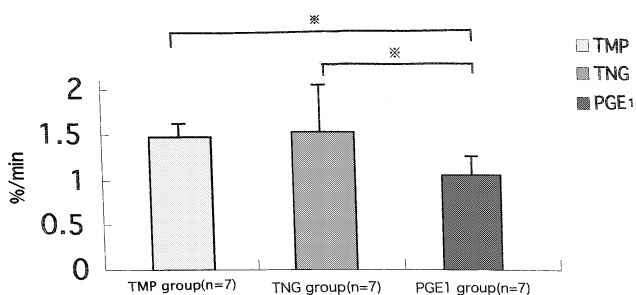


Fig. 5. Changes in glucose disappearance rate (K-value) in TMP, TNG and PGE₁ groups. Glucose disappearance rate calculated by slope of logarithmic plot of the glucose curve from control to 30 minutes after injection of 20 g glucose. mean \pm SD * $P < 0.05$.

題点があり、ことに血糖値に大きく影響する手術侵襲が加わっている状態で臨床検討が行われている点である。そこで、われわれは手術侵襲がない状態で静脈内ブドウ糖負荷試験を施行し、耐糖能の評価を行ってきた。結果としては、sevoflurane, isoflurane, halothane ともインスリンの分泌を抑

制し血糖値を上昇させたが、三者間では有意の差はみられなかった²⁾。

次に、麻酔深度により手術侵襲に対する反応が異なり、交感神経の緊張も変化させてエピネフリン・成長ホルモン・甲状腺ホルモン・ACTHなどのホルモンの分泌やインスリンの分泌にも影響す

る。そこで、麻酔深度それ自身が耐糖能に影響するかを、sevoflurane と isoflurane について麻酔の強さを示す MAC により 0.5・1.0・1.5 MAC の 3 段階に麻酔深度を分けて前述の侵襲のない状態で静脈内ブドウ糖負荷を行ない、各々の麻酔薬の各麻酔深度でのインスリン分泌と糖利用について検討した。その結果、両吸入麻酔薬とも、また各麻酔深度においても有意差はみられなかった²⁾。これらの結果から、今回の臨床検討では 1.0 MAC isoflurane 麻酔下で手術侵襲のない状態での静脈内ブドウ糖負荷試験により、各種低血圧薬の耐糖能および末梢での糖利用について検討した。静脈内ブドウ糖負荷試験は経口法に比べて再現性に優れ、結果を定量化できて検査時間も 1 時間以内で終了できるのが利点である⁵⁾。

対象とした症例は、患者背景としての年齢・体重・身長・BMI について各群間で有意差はなく (Table 1)、家族歴にも糖尿病の遺伝家系や既往歴にも糖代謝に影響のない ASA PS I~II とした。頂値をはじめ血糖値には、収縮期血圧 80 mmHg 程度の低血圧では各低血圧薬による差はほとんどなかった。唯一 PGE₁ に対して TMP で IVGTT 1 分後に有意差が認められた以外では有意差はみられなかった。一方ブドウ糖負荷によるインスリン分泌は、PGE₁ 群が他の TMP 群・TNG 群に比べ有意に低値を示した。

従来の各低血圧薬のインスリン分泌に対する報告では、石原ら¹⁰⁾は TMP を全身麻酔下開腹術で、また TNG を脳動脈瘤根治手術で検討した村川ら¹¹⁾の糖負荷による検討では両者とも有意にインスリン分泌が抑制されたと述べている。また TNG の経皮投与については、健康男子成人のボランティアでの検討で、血圧などの変化がない少量でもインスリンの分泌を抑制するとの報告がある¹²⁾。

一方、PGE₁ 自身に insulin inhibitor としての作用があることが以前より報告されており¹³⁾¹⁴⁾、低血圧薬としての使用ではなく、虚血性心疾患患者に対する少量の使用でもインスリン分泌が抑制されることが報告されている¹⁵⁾。すなわち PGE₁ は insulin inhibitor 作用を有するため、少量の使用でもインスリン分泌を抑制することから、今回の様に低血圧薬として大量に使用した場合には、

他の TMP や TNG に比べてインスリン分泌を大きく低下させたものと考えられる。

糖負荷によるインスリン分泌の評価は、血糖値が高くなるとそれだけ強い刺激を受けることから、本来のインスリン分泌能が低下していてもみかけ上は多量のインスリン分泌を示す場合があり、糖負荷試験ではインスリン値の絶対値だけではなく、血糖値との関連を検討することが薦められている。そこで今回、糖負荷後の血糖上昇とインスリン上昇量との比および AIR、K 値を検討した。その結果、 $\Delta IRI/\Delta PG$ および AIR は PGE₁ 群で他の TMP 群と TNG 群に比べ有意に低く、PGE₁ は耐糖能を低下させていることが示唆された。一方、末梢組織の糖利用を表す K 値においても PGE₁ 群は他群に有意に低値であった。

以上の成績より、糖尿病あるいは耐糖能異常のある患者に低血圧麻酔を行う場合には、PGE₁ 以外の薬剤を使用するか、または十分に注意して PGE₁ を使用する必要があることが示唆された。

V. ま と め

Isoflurane 1.0 MAC 麻酔下で IVGTT を用いて PGE₁、TMP と TNG の各種低血圧薬が耐糖能におよぼす影響について検討し、以下の成績を得た。

- 1) 血糖値について 1 分後の頂値に TMP 群と PGE₁ 群に有意差がみられた。
- 2) PGE₁ 群でのインスリン分泌は他の 2 群に比べ有意に低値であった。
- 3) $\Delta IRI/\Delta PG$ 、AIR でも PGE₁ 群が他の 2 群に比べ有意に低かった。
- 4) 末梢の糖利用も PGE₁ 群が最も悪かった。

以上より、糖尿病あるいは糖代謝に問題のある症例では低血圧麻酔で使用する低血圧薬としては TMP か TNG を使用し、PGE₁ の使用は避けるべきであることが示唆された。

本研究にあたり御協力いただいた東京慈恵会医科大学麻酔科学講座の方々、とくに前医局員の鳥海和弘先生と医局秘書の小野有香利さんに感謝致します。

文 献

- 1) 財団法人 厚生統計協会. 第4章疾病対策. 2004年国民衛生の動向, 厚生 の指標臨時増刊 51; p. 144-5.
- 2) 鳥海和弘, 藤原千江子, 上出正之, 田中正史, 谷藤泰正. 各種吸入麻酔薬及び NLA の耐糖能に与える影響. 厚木病院雑誌 1996; 16: 29-32.
- 3) Pfeifer MA, Halter JB, Porte D Jr. Insulin secretion in diabetes mellitus. Am J Med 1981; 70: 579-88.
- 4) Diltoer M, Camu F. Glucose homeostasis and insulin secretion during isoflurane anesthesia in humans. Anesthesiology 1988; 68: 880-6.
- 5) 金井 泉, 金井正光. 臨床検査法概要. 改定第 31 版. 1998. p. 798-800.
- 6) Tanaka T, Nabatame H, Tanifuji Y. Insulin secretion and glucose utilization are impaired under general anesthesia with sevoflurane as well as isoflurane in a concentration-independent manner. J Anesthesia 2005; 19: 277-81.
- 7) Reynose MA. Note sur le passage du sucre dans les wunes, a propos d'une note du docteur Harley sur le meme sujet. CR Soc Biol (Paris): 1853; 5: 116.
- 8) Gingerich R, Wright PH, Paradise RP. Inhibition by halothane of glucose-stimulated insulin secretion in isolated pieces of rat pancreas. Anesthesiology 1974; 40: 449-52.
- 9) Merin RG, Samuelson PN, Schalch DS. Major inhalation anesthetics and carbohydrate metabolism. Anesth Analg 1971; 50: 625-31.
- 10) 石原弘規, 矢尾光憲, 天野教之, 白崎修一, 工藤剛, 松木明知, 尾山 力. 全身麻酔下開腹手術の糖代謝: トリメタフアンの効果. 麻酔 1985; 34: 626-31.
- 11) 村川徳昭, 山下正夫, 若山茂春, 工藤美穂子, 松木明知, 尾山 力. 静注用ニトログリセリンによる低血圧麻酔の血漿成長ホルモン, インスリン各濃度に及ぼす影響. 麻酔 1985; 34: 162-4.
- 12) Kovacs P, Szilvassy Z, Hegyi P, Nemeth J, Ferdinandy P, Tosaki A. Effect of transdermal nitroglycerin on glucose-stimulated insulin release in healthy male volunteers. Eur J Clin Invest 2000; 30: 41-4.
- 13) Robertson RP, Gavareski DJ, Porte D, Jr. Bierman L. Inhibition of *in vivo* insulin secretion by prostaglandin E₁. J Clin Invest 1974; 54: 310-5.
- 14) Sacca L, Pereg G, Rengo F, Pascucci I, Condorelli M. Reduction of circulating insulin level during the infusion of different prostandins in the rat. Acta Endocrinol 1975; 79: 266-74.
- 15) 広瀬 勝, 中元隆明, 山内 浩, 小川研一, 吉村正治. 虚血性心疾患と糖脂質代謝に関する研究 (第 2 版) 50 g-OGTT による耐糖能および血中 FFA 変動パターンに及ぼす prostaglandin E₁ の影響. 動脈硬化 1978; 6: 187-93.