

氏名(本籍)	田口典子(茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第2411号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Hemodynamic Effects of Intravenous Ephedrine in Infants and Children Anesthetized with Halothane and Nitrous Oxide (ハロタンと亜酸化窒素麻酔下の小児におけるエフェドリン投与が循環動態に与える影響・年齢による差異)
主査	筑波大学教授 医学博士 松井 陽
副査	筑波大学教授 薬学博士 幸田 幸直
副査	筑波大学教授 医学博士 三井 利夫
副査	筑波大学教授 医学博士 岩川 真由美

論文の内容の要旨

(目的)

交感神経作動薬、迷走神経抑制薬が循環動態に与える影響は、発達(加齢)によって変化する。年少児は、年長児や成人と比較して、同等の変力もしくは変時作用を得るために多量のカテコラミン(ドーパミンやドブタミン)が必要であるという。しかしこれらの報告は、開心術後やショック状態などの特殊な状態でのデータであり、心血管系に問題を認めない小児での研究は少ない。エフェドリンは交感神経作動薬の一種で、 α レセプター刺激作用と β レセプター刺激作用を同程度有する。このため、全身麻酔中に麻酔薬が原因と考えられる末梢血管の拡張、心収縮力の低下、心拍数の低下が生じた場合に使用する薬剤である。そこで、著者らはハロタンと亜酸化窒素麻酔下の小児において、年齢がエフェドリン静脈内投与後の循環動態の変化に与える影響を調べた。

(対象と方法)

0.1才から15才で、全身麻酔が予定された110人の小児を対象とし、年齢別に5群に分類した(Group A:1.0才未満, Group B:1~1.99才, Group C:2~5.99才, Group D:6~9.99才, Group E:10才以上)。心血管系、呼吸器系、神経系の疾患を有する患者は除外した。術前投薬は投与しなかった。全身麻酔は2%のハロタンと67%の亜酸化窒素と31%酸素をマスクを用いて投与した。筋弛緩薬投与、気管内挿管後、麻酔は1MAC(minimum alveolar anesthetic concentration, 最小肺泡濃度:吸入麻酔薬の作用の強さを表す指標の一つ)のハロタンと67%亜酸化窒素で維持した。ハロタン濃度はMACの値が年齢で異なるため、Gregoryらの報告に基づいて設定した。エフェドリン投与量を0.1mg/kg(55人)もしくは0.2mg/kg(55人)に設定した。最低5分間終末呼気ハロタン濃度と循環動態が安定した時点で、0.1mg/kgもしくは0.2mg/kgのエフェドリンを急速に静脈内に投与した。循環動態の測定はエフェドリン投与10分後まで1分間隔で行った。動脈圧はオシロメトリー法で、心拍数は心電図モニターで測定した。測定終了後、動脈血液を採取し、pH、動脈血酸素分圧、二酸化炭素分圧を測定した。エフェドリン投与後の平均血圧、心拍数の変化は繰り返しのある分散分析の後、対応のあるt-testで検定した。またグループ間の比較は共分散分析を用いた。循環動態、またはエフェドリン投与後の反応と年齢との関連は最小二乗法で求めた。

(結果)

エフェドリンを投与する前の平均血圧、心拍数は年齢と関係があった(平均血圧： $r = 0.56$, $p < 0.001$, 心拍数： $r = -0.81$, $p < 0.001$)。グループ間で比較しても、0.1mg/kg, 0.2mg/kg投与群ともに、年齢が増加すると有意に平均血圧が上昇し、心拍数が減少した。またエフェドリン投与前の時点では、0.1mg/kg投与群と0.2mg/kg投与群には、平均血圧、心拍数共に有意差を認めなかった。エフェドリン投与後の循環動態の変化を平均血圧の最大変化幅(最大平均血圧-投与前平均血圧)で比較すると、0.1mg/kgエフェドリン投与後は年齢による影響を認めなかったが、0.2mg/kgエフェドリン投与後は年齢が大きいほど有意に平均血圧が上昇した(0.1mg/kg： $r = 0.37$, $p < 0.01$, 0.2mg/kg： $r = 0.63$, $p < 0.001$)。これに対して心拍数の変化は0.1mg/kg, 0.2mg/kg投与後共に最大変化幅は年齢による影響を認めなかった(0.1mg/kg： $r = 0.16$, 0.2mg/kg： $r = 0.11$)。この関係はエフェドリン投与後の心拍数の変化率((投与後最大値-投与前値)/投与前値)で比較しても同様であった。

(考察)

この研究による主要な知見は、ハロタンと亜酸化窒素麻酔下の小児において、エフェドリンの昇圧効果は年齢の影響を受けたが、陽変時効果は影響を受けなかった点である。昇圧効果に与える年齢の影響はエフェドリンの投与量を増やすと、より一層明かとなった。つまり年長児ではエフェドリンの投与量を増加させると昇圧効果が増加した。0.1mg/kgのエフェドリン投与後の昇圧効果は年齢の影響を受けなかった。この原因として、0.1mg/kgでは投与量が少なすぎたため、十分に反応が生じなかった可能性が考えられる。エフェドリンの昇圧効果は交感神経終末末端からノルエピネフリンを放出させる機序と直接作用である。そのため昇圧効果は年齢による交感神経の発達程度、ノルエピネフリンの貯蔵量、麻酔状態などの影響を受けると推測できる。しかし本研究は全身麻酔下であり、年齢によって全身麻酔が心血管系、内分泌系へ与える影響も違うと考えられる。このため今回の結果は、交感神経の発達程度を含めて、これらの因子を統合した状態でエフェドリンの効果を判定した事になる。

交感神経の発達度を反映するのであれば、昇圧効果は年齢の影響を受けたことから推測すると、陽変時作用も同様であると考えられる。しかし陽変時作用は年齢による違いを見いだせなかった。この原因として、年少児では麻酔薬が強く baroreceptor を抑制し、血圧上昇によって引き起こされる陰変時作用が少なかった可能性が考えられる。ヒトや動物実験においてハロタンや亜酸化窒素は年齢の小さい場合、baroreflex function をより抑制すると報告されている。従って全身麻酔が、エフェドリンによって引き起こされる陽変時作用に対する年齢の影響を隠してしまった可能性がある。

審査の結果の要旨

この審査対象となった論文は、ハロタンと亜酸化窒素麻酔下の小児において、通常投与量のエフェドリンの昇圧効果は加齢と共に増加するが、陽変時効果は年齢の影響を受けないという知見を提供したもので、臨床的価値の高いものである。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。