

原 著

表面冷却 (単純) 低体温下開心術における
下垂体 - 副腎皮質機能に関する
臨床的ならびに実験的研究

池 田 裕

信州大学医学部第二外科学教室
(主任 : 降旗力男教授)

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON PITUITARY-ADRENO-
CORTICAL FUNCTION IN SURFACE-INDUCED (SIMPLE)
DEEP HYPOTHERMIA FOR OPEN-HEART SURGERY

Yutaka IKEDA

Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine

(Director : Prof. Rikio FURIHATA)

IKEDA, Y. *Clinical and experimental studies on pituitary-adrenocortical function in surface-induced (simple) deep hypothermia for open-heart surgery.* Shinshu Med. J., 28 : 650-661, 1980

The present studies were performed to study the changes of pituitary-adrenocortical function during and after open-heart surgery under simple deep hypothermia by investigating plasma cortisol, plasma ACTH and 17-OHCS in urine. Experimental studies with mongrel adult dogs were also performed to investigate the changes of adrenal blood flow, adrenal cortisol secretion, metabolism of cortisol in the liver and the responses of adrenal gland to ACTH under simple deep hypothermia.

Following results were obtained.

- 1) Plasma ACTH increased both in cooling and rewarming periods.
- 2) Plasma cortisol showed no significant changes in cooling period. Plasma cortisol, however, significantly increased in rewarming period and postoperatively.
- 3) The adrenal blood flow and the adrenal cortisol secretion decreased in cooling period.
- 4) The metabolism of the cortisol in the liver decreased in cooling period.
- 5) With the rapid ACTH test, the adrenocortical function after ACTH administration in rewarming period was not restored to precooling state.

These results suggest that no significant changes of plasma cortisol during cooling period may be due to decreases of the adrenal cortisol secretion and the peripheral utilization of cortisol. Therefore, the administration of glucocorticoid during rewarming period after the operation may be reasonable.

(Received for publication ; June 27, 1980)

Key words ; 低体温 (hypothermia)

下垂体—副腎皮質機能 (pituitary-adrenocortical function)

コルチゾール (cortisol)

副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)

I 緒 言

表面冷却低体温法は、心臓外科および血管外科などの血流遮断を伴う手術の補助手段としてすぐれた方法の一つであり、とくに乳幼児における開心術において、本法単独あるいは体外循環と併用して応用されている¹⁾²⁾。低体温法の目的は、血流遮断に伴う組織の hypoxia による障害を低体温による組織代謝の低下を利用することにより、克服しようとするものである。1949年、McQuiston³⁾がファロー—四徴症の短絡手術に本法を用い好成績を得たことに端を発し、その後1953年、Lewis と Taufic⁴⁾が Bigelow^ら⁵⁾の研究に基づき、心房中隔欠損症の手術に低体温法を用いて以来、直視下心臓手術に応用されるようになった。しかしながら、当時の低体温法では、体温が28°C以下に低下した際、心室細動が発生し易く、そのため冷却の安全許容限界は28°C以上と考えられ、したがって血流遮断の許容時間は6分から8分と制限されたため、一般には普及しなかった。その後、交感神経遮断剤を用いたエーテル深麻酔による表面冷却低体温法⁶⁾が開発され、20°C前後の低体温下に1時間以内の血流遮断が比較的安全に行われるようになり、単独あるいは体外循環とともに、乳幼児の開心術に応用されるようになった。しかしながら、本法を安全に施行する上に不可欠な病態生理についてははだいに解明されてきているが、未だ残された問題も多い⁷⁻¹⁴⁾。一般に手術侵襲時においては副腎皮質機能は亢進しストレスに対する生体の防禦反応を示すのが通例であるが¹⁵⁾¹⁶⁾、低温時一般に生体臓器の代謝機能が一時的に低下しているとされている時に、開心術という大きな侵襲が加わった場合の副腎皮質機能がいかに変動するかは、低体温下開心術を安全に施行する上に重要な問題と考えられる。本研究は低体温下開心術の病態解明の一助として、表面冷却低体温下開心術に伴う下垂体—副腎皮質機能の変動を追求するため、血漿コルチゾール、血漿 ACTH および尿中 17-OHCS の変動を臨床的ならびに実験的に観察するとともに、その変動の機序を追求し、併せて表面冷却低体温下開心術におけるステロイド投与の臨床的意義を検討した。

II 研究対象および方法

A 臨床的研究

表面冷却低体温下開心術に伴う下垂体—副腎皮質機能の変動を追求するため、血漿コルチゾール、血漿 ACTH および尿中 17-OHCS を測定した研究対象は、信州大学第二外科において表面冷却低体温下開心術を受けた先天性心疾患16例である。年齢は1~10才、平均3.5才、最低温は19~24°C、平均21.6°C (食道温)、血流遮断時間は19~60分、平均37分である。疾患別では、心室中隔欠損症8例、心房中隔欠損症8例である。

また、表面冷却低体温下開心術をステロイド投与群とステロイド非投与群にわけ、臨床面より冷却による1°C下降時間、加温による1°C上昇時間、冷却24°C血圧、冷却時脳波消失例、蘇生後の脳波出現時間、術中、術後の合併症などについて検討した。研究対象は表面冷却低体温下開心術を受けた先天性心疾患23例である。年齢は2~8才、平均4.3才、体重は11~20kg、平均16.8kg、最低温は20.7~24.2°C、平均23.2°C、血流遮断時間は22~52分、平均33.5分である。疾患別では心室中隔欠損症11例、心房中隔欠損症12例であり、高度肺高血圧症を伴った症例はない。

表面冷却低体温法は Okamura^ら⁶⁾の方法によるエーテル麻酔下の表面冷却—表面加温法である。すなわち、麻酔前投薬は pentobarbital calcium 1mg/kg, chlordiazepoxide 0.5mg/kg, atropine sulfate 0.01mg/kg, pethidine 1mg/kg, promethazine hydrochloride 1mg/kg, triflupromazine 0.5mg/kg を組み合わせて投与した。麻酔導入は thiopental 5mg/kg を静注し, succinylcholine chloride を用いて気管内挿管を行い、エーテルを純酸素とともに閉鎖循環にて吸入させた。エーテルを0.8~1.0ml/kg 吸入後、triflupromazine 0.5mg/kg を追加し、氷水槽に浸漬し冷却を開始する。エーテル吸入量は30°Cまでに2ml/kg、その後30°Cから25°Cまでに0.5ml/kg、25°Cから20°Cまでに0.5ml/kg を追加し、合計2.5~3.0ml/kg を使用した。冷却は血流遮断時間を考慮し、また、after drop を2~3°Cと見込

み、目的とする温度2~3°C以前で中止する。補液は冷却終了までに、低分子デキストランおよび5%キシリトールを各々5ml/kg ずつ点滴投与する。開心術は大動脈遮断後 Young 氏液をカニューレを介して大動脈起始部より冠動脈に注入し、完全心停止下に行った。手術終了後は2% CaCl₂ 10ml および etilefrine hydrochloride 10mg を心尖部より左心室内に注入し、同時に心停止前に採血した自家動脈血(4ml/kg)によるポンピング式冠灌流を行って心蘇生をはかり、表面加温を34°Cまで行った。冷却30°Cでヘパリン1mg/kgを静注し、また、加温過程で心拍動が洞調律に回復した時点で硫酸プロタミンの点滴静注によりヘパリンの中和を行った。ステロイド投与群において hydrocortisone 20mg/kg を冷却30°Cと加温30°Cに静注した。

血液サンプルの採血時間は、前値(麻酔開始直後すなわち冷却前)、冷却30°C、最低温、加温30°C、復温、術後1日、術後2日、術後3日および術後5日である。術後の採血は午前9時に行った。採血方法はあらかじめヘパリン化した注射器を用い、動脈より採血した。採血後は15分以内に遠沈し血漿を分離し、測定直前まで-20°Cに凍結保存した。血漿コルチゾールの測定には標識抗原に¹²⁵I-コルチゾールを用い、アルコールにより corticosteroids-binding-globulin (CBG) の不活性化を行い、bound と free の分離にポリエチレングリコールを使用した、コルチゾールキット「第一」(第一ラジオアイソトープ研究所製)17)を用いた。血漿 ACTH の測定には血漿 ACTH の抽出にガラス粒を用い、生物学的活性を示す ACTH の N 末端側に特異的な抗体を用いた ACTH インムノアッセイキット(The Radiochemical Center 製)18)を用いた。尿中 17-OHCS は酵素水解放法¹⁹⁾を用い測定した。なお、各測定値について平均値±標準偏差(mean±SD)を求め、統計学的処理は Student's t test を行い、5%以下の危険率(P<0.05)をもって有意差とみなした。

B 実験的研究

研究対象は体重10~20kg、性別無選択の雑種成犬46頭を使用した。表面冷却低体温法は臨床例と同様に Okamura 法に準じて行った。動物実験においては血流遮断および開心術を行わず目的の最低温に達した後、表面加温を開始し、34°Cで中止した。冷却30°Cでヘパリン 1mg/kg を静注するが、復温時で硫酸プロタミンは使用しない。

1 エーテルの副腎皮質機能への影響を検討するため、雑種成犬(6頭)に常温下でエーテル麻酔を施行した。麻酔前投薬は atropine sulfate 0.01mg/kg, promethazine hydrochloride 1mg/kg, triflupromazine 1mg/kg を使用した。エーテルの吸入量および吸入時間は表面冷却低体温法になるべく近づけるため、30分で1ml/kg、さらに60分までに1ml/kg、さらに90分までに0.5ml/kg 追加してエーテル吸入を中止し、150分まで100%酸素を補充しつつ閉鎖循環で維持した。採血時間は麻酔前、30分、60分、90分、120分および150分である。採血後は15分以内に遠沈し、血漿を分離し、測定直前まで-20°Cに凍結保存し血漿コルチゾールを測定した。

2 雑種成犬(10頭)における表面冷却低体温の副腎皮質機能におよぼす影響を検討するため、臨床に準じて表面冷却低体温法を施行し、冷却前、冷却30°C、最低温(22°C)、加温30°C、復温(37°C)で採血し、血漿コルチゾールを測定した。

3 表面冷却低体温下の副腎血流量および副腎よりのコルチゾール分泌量を検討するため、雑種成犬(5頭)に Hume と Nelson²⁰⁾の方法にしたがい、右副腎静脈にカニューレを挿入し、副腎静脈血を冷却前、冷却30°C、最低温で採血した。また、カニューレより滴下する副腎静脈血 2ml を採取するに要する時間(t秒)を測定し、 $2/t \times 60$ (ml/min)の式より一側副腎静脈血流量を求めた。この血流量と副腎静脈血漿コルチゾール濃度($\mu\text{g/ml}$)から一側副腎よりのコルチゾール分泌量($\mu\text{g/min}$)を次の式で算出した。

$$\text{コルチゾール分泌量} (\mu\text{g/min}) = \frac{\text{副腎静脈血漿コルチゾール濃度} (\mu\text{g/ml}) \times \text{副腎静脈血流量} (\text{ml/min}) \times (1 - Ht)}{1}$$

4 肝臓のコルチゾール代謝を検討する目的で、雑種成犬(6頭)にカニューレを肝静脈に挿入し、肝静脈血を冷却前、最低温および復温で採血し、また、同時に股動脈血を採血し、血漿コルチゾールを測定して肝臓におけるコルチゾール代謝率を次の式で算出した。

$$\text{コルチゾール代謝率} (\%) = \frac{\text{肝静脈血中コルチゾール濃度} (\mu\text{g/dl})}{\text{動脈血中コルチゾール濃度} (\mu\text{g/dl})} \times 100$$

肝静脈カニューレは頸静脈より挿入し、さらに、開腹してカニューレが肝静脈に挿入されていることを確認した。

5 ACTH の副腎皮質に対する作用を検討するた

め雑種成犬(19頭)に冷却前, 最低温および復温で rapid ACTH test を施行し, 投与前, 投与後30分および投与後60分で採血し血漿コルチゾールを測定した。合成 ACTH 製剤はテトラコサクチドを使用し, 静注量はテトラコサクチド 0.25mg (ACTH 製剤 25単位)とした。血漿コルチゾールの測定は radio-immunoassay 法で行い, キットはコルチゾールキット「第一」(第一ラジオアイソトープ研究所製)¹⁷⁾を使用した。なお, 各測定値は臨床例におけると同様の統計学的検討を行い, 各測定値は平均値±標準偏差(mean±SD)で表現した。

III 成績

A 臨床成績

1 表面冷却低体温下開心術における血漿コルチゾールの変動

表面冷却低体温下開心術例(以下低体温下開心例)16例における血漿コルチゾールの術中および術後の変動は Fig. 1 に示すごとく, 冷却前値は $23.9 \pm 11.3 \mu\text{g/dl}$ で, 冷却 30°C では一時的に $34.5 \pm 22.2 \mu\text{g/dl}$ と増加した ($P < 0.05$)。最低温では $25.6 \pm 13.9 \mu\text{g/dl}$, 心内手術終了, 心蘇生後の加温 30°C では $23.8 \pm 13.9 \mu\text{g/dl}$ と冷却前と比較し有意の変動はなかった。一方, 復温では $37.0 \pm 15.6 \mu\text{g/dl}$ ($P < 0.01$), 術後

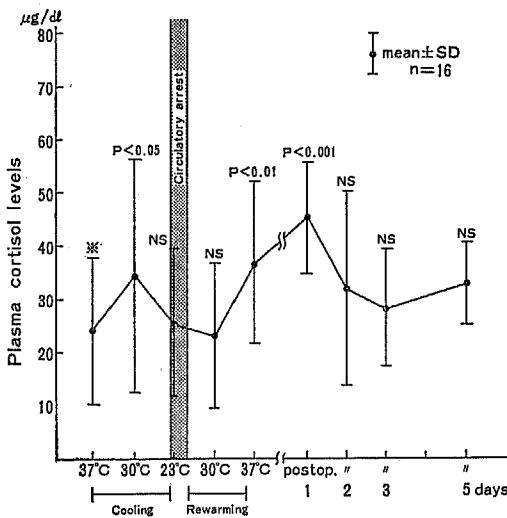


Fig. 1. Plasma cortisol levels during and after surface-induced (simple) deep hypothermia for open-heart surgery.

*Basal value of statistical analysis. NS : no significance.

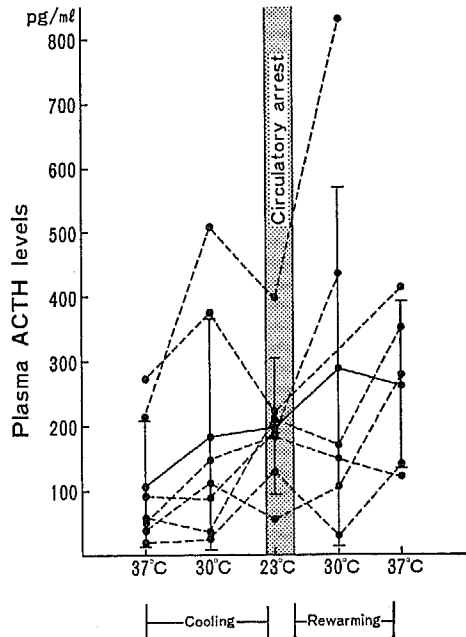


Fig. 2. Plasma ACTH levels during surface-induced (simple) deep hypothermia for open-heart surgery.

1日では $45.5 \pm 10.5 \mu\text{g/dl}$ ($P < 0.001$) と有意に増加したが以後は前値に復した。

2 表面冷却低体温下開心術における血漿 ACTH の変動

低体温下開心例7例における血漿 ACTH の術中変動は Fig. 2のごとく, 冷却前 $113.2 \pm 94.9 \text{ pg/ml}$, 冷却 30°C $188.3 \pm 181.5 \text{ pg/ml}$, 最低温 $204.1 \pm 106.1 \text{ pg/ml}$, 加温 30°C $295.7 \pm 278.0 \text{ pg/ml}$ および復温 $265.0 \pm 127.3 \text{ pg/ml}$ と冷却過程, 加温過程を通じ増加傾向を認め, 復温では冷却前に比し有意の増加を認めた ($P < 0.05$)。しかしながら, Fig. 2 の点線で示した各症例のごとく, 各採血時点における値にばらつきが多く, 偏差値も大きくなっている。

3 表面冷却低体温下開心術における尿中 17-OH-CS の変動

低体温下開心例8例における尿中 17-OHCS の変動は Fig. 3のごとくである。術前値は $1.3 \pm 0.6 \text{ mg/day/m}^2$, 術後1日 $4.9 \pm 2.1 \text{ mg/day/m}^2$, 術後2日 $9.3 \pm 3.6 \text{ mg/day/m}^2$, 術後3日 $6.5 \pm 2.6 \text{ mg/day/m}^2$, 術後5日 $4.2 \pm 1.9 \text{ mg/day/m}^2$ であった。すなわち, 尿中 17-OHCS の変動は術後2日で最高値 ($P < 0.001$)を示し, その後減少したが術後5日でも術

前値に比し有意に増加していた ($P < 0.01$)。

4 表面冷却低体温下開心術におけるステロイド大量投与群および非投与群の臨床的観察

低体温下開心術例23例をステロイド大量投与群(ス投与群) 8例とステロイド非投与群(ス非投与群) 15例に分けて冷却および加温時間, 血圧, 脳波および術後合併症などの比較検討を行った(表1)。体重, 最低温および血流遮断時間などは両群間に差を認められない。

a) 1°C冷却時間および1°C加温時間: 1°C冷却時間はス非投与群では7.3±1.4分, ス投与群では5.9±0.8分であった。1°C加温時間はス非投与群では9.1±1.8分, ス投与群では7.3±1.3分であった。すなわち, 1°C冷却時間, 1°C加温時間ともにス投与群はス非投与群より短時間であったが統計学的に有意差は認められなかった。

b) 冷却24°C時血圧: ス非投与群では61.3±11.4 mmHg, ス投与群では52.8±6.6 mmHgであったが,

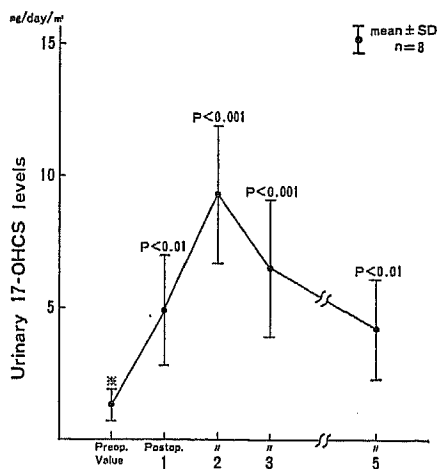


Fig. 3. Urinary 17-OHCS levels after surface-induced (simple) deep hypothermia for open-heart surgery.

※Basal value of statistical analysis.

表1 表面冷却低体温下開心術におけるステロイド大量投与に関する検討

平均	体 重 (kg)	最低温 (°C)	遮断時間 (分)	1°C冷却時間(分)	1°C加温時間(分)	冷却24°C 血 圧 (mmHg)	脳波出現時間(分)	脳 波 消失例 (例)	循環不全呼吸不全
ステロイド非投与群 (15例)	16.9±2.2	23.3±0.8	32.4±8.4	7.3±1.4	9.1±1.8	61.3±11.4	88.8±32.5	2例 (13%)	0
ステロイド投与群 (8例)	16.7±2.1	22.9±0.5	35.7±6.6	5.9±0.8	7.3±1.3	52.8±6.6	76.2±18.4	3例 (37%)	0

両群間に統計学的に有意差は認められない。

c) 脳波: 末梢循環状態の指標である脳波についてみると, 冷却過程において脳波の消失をみたものは, ス非投与群15例中 2例 (13%), ス投与群 8例中 3例 (37%)であった。また, 心蘇生後の脳波出現時間では, ス非投与群は 88.8±32.5分, ス投与群は 76.2±18.4分であったが, いずれも両群の間に統計学的に有意差は認められない。

d) 術後合併症: ス非投与群, ス投与群ともに低心拍出量症候群および呼吸不全などの合併症を認めなかった。

B 実験成績

1 常温下エーテル麻酔における血漿コルチゾールの変動

常温下にエーテル麻酔を施行した雑種成犬 6例の血漿コルチゾールの経時的変動をみると, 麻酔前 7.5±

4.8μg/dl, 30分後 9.2±3.7μg/dl, 60分後 9.1±3.9μg/dlと有意の変動はなく, 90分後は 11.0±3.3μg/dl ($P < 0.05$), 120分後は 11.9±4.6μg/dl ($P < 0.01$), 150分後は 12.9±4.5μg/dl ($P < 0.01$)と麻酔前に比し有意の増加を示した (Fig. 4)。

2 表面冷却低体温における血漿コルチゾールの変動

表面冷却低体温を施行した雑種成犬10頭の血漿コルチゾールの変動を冷却時および加温時についてみると, 冷却前 8.0±4.8μg/dl, 冷却30°C 8.3±4.2μg/dl, 最低温 6.2±3.9μg/dl, 加温30°C 5.9±3.1μg/dlおよび復温 7.7±3.3μg/dlといずれも冷却前値と比較し有意の変動は認められなかった (Fig. 5)。

3 表面冷却低体温における一側副腎静脈血流量およびコルチゾール分泌量の変動

雑種成犬 5頭につき Hume と Nelson の方法に従

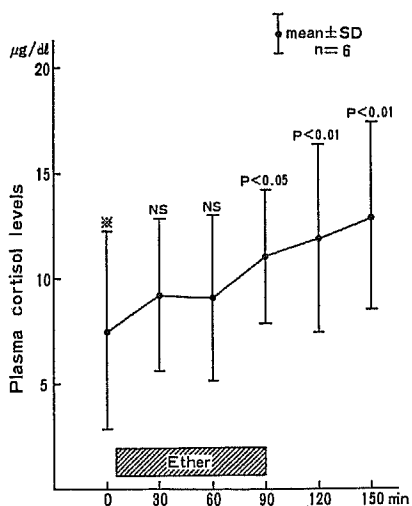


Fig. 4. Effect of ether anesthesia on plasma cortisol levels in dogs.

*Control value for statistical analysis.
NS: no significance.

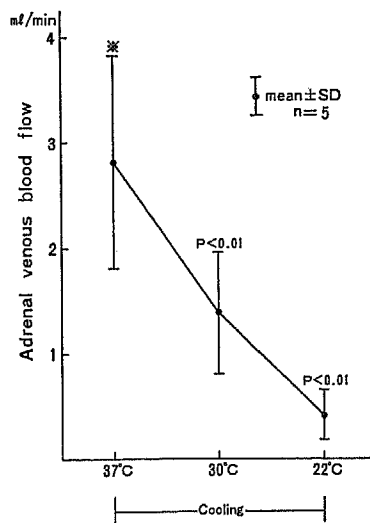


Fig. 6. Adrenal venous blood flow during hypothermia in dogs.

*Control value for statistical analysis.

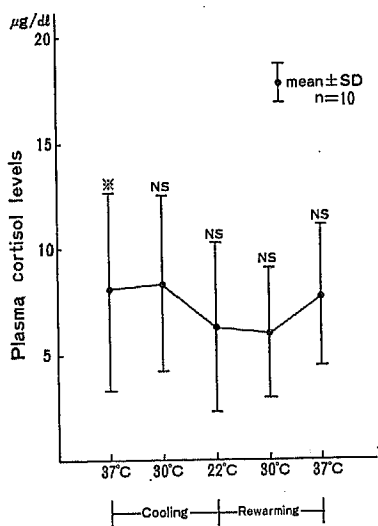


Fig. 5. Plasma cortisol levels during hypothermia in dogs.

*Control value for statistical analysis.
NS: no significance.

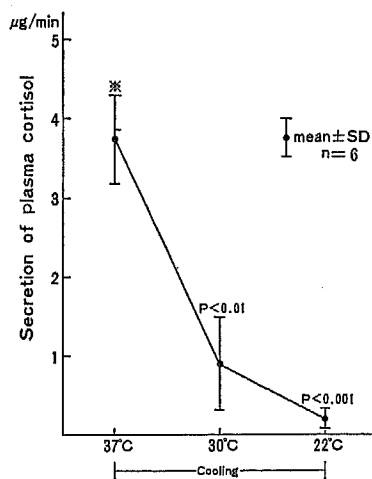


Fig. 7. Secretion of plasma cortisol during hypothermia in dogs.

*Control value for statistical analysis.

い副腎静脈にカニューレを挿入し、表面冷却低体温を施行し、一側副腎静脈血流量およびコルチゾール分泌量を測定した。一側副腎静脈血流量は冷却前 2.8 ± 1.0 ml/min, 冷却 30°C 1.3 ± 0.5 ml/min ($P < 0.01$), 最低温 0.4 ± 0.2 ml/min ($P < 0.01$)と冷却とともに

有意の減少を示した (Fig. 6)。また、一側副腎のコルチゾール分泌量は、冷却前 3.74 ± 0.57 μg/min, 冷却 30°C 0.90 ± 0.59 μg/min ($P < 0.01$), 最低温 0.21 ± 0.16 μg/min ($P < 0.001$)と冷却とともに有意に減少した (Fig. 7)。

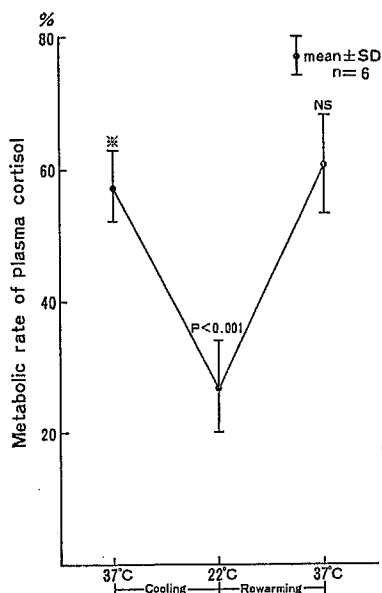


Fig. 8. Metabolism of cortisol in the liver during cooling and rewarming period in dogs.

※Control value for statistical analysis.
NS : no significance.

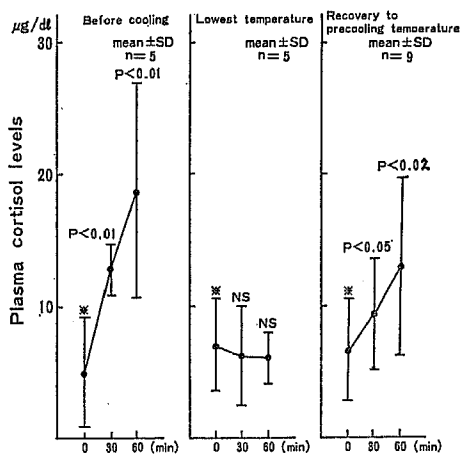


Fig. 9. Rapid ACTH test during hypothermia in dogs.

※Control value for statistical analysis.
NS : no significance.

4 表面冷却低体温における肝臓のコルチゾール代謝率の変動

雑種成犬 6 頭の肝静脈にカニューレを挿入して表面

冷却低体温を施行し、肝静脈血および股動脈血を同時に採血し、各々の血漿コルチゾールを測定し前述した方法により肝臓におけるコルチゾール代謝率を算出した。表面冷却低体温におけるコルチゾール代謝率の変動をみると、冷却前 $57.4 \pm 5.2\%$ 、最低温 $27.3 \pm 6.9\%$ ($P < 0.001$)、復温 $60.8 \pm 7.6\%$ と最低温において有意に減少し、復温時にはほぼ冷却前にまで回復した (Fig. 8)。

5 表面冷却低体温における ACTH 負荷に伴う血漿コルチゾールの変動

雑種成犬19頭を用いて冷却前、最低温および復温における ACTH に対する副腎皮質の反応性を rapid ACTH test を用いて検討した。表面冷却低体温における rapid ACTH test による血漿コルチゾールの変動は、冷却前群では前値 $4.9 \pm 4.1 \mu\text{g/dl}$ 、ACTH 投与後30分 $12.8 \pm 2.0 \mu\text{g/dl}$ ($P < 0.01$) および60分後 $18.7 \pm 8.2 \mu\text{g/dl}$ ($P < 0.01$) で ACTH 投与により有意に増加した。最低温群では前値 $6.9 \pm 3.5 \mu\text{g/dl}$ 、ACTH 投与後30分 $6.2 \pm 3.8 \mu\text{g/dl}$ および60分後 $6.0 \pm 2.0 \mu\text{g/dl}$ といずれも ACTH 投与により有意の増加を示さなかった。復温群では前値 $6.5 \pm 3.6 \mu\text{g/dl}$ 、ACTH 投与後30分 $9.2 \pm 3.9 \mu\text{g/dl}$ ($P < 0.05$) および60分後 $13.0 \pm 6.6 \mu\text{g/dl}$ ($P < 0.02$) と ACTH 投与により有意に増加した。冷却前群と復温群の ACTH 投与後60分値を比較すると冷却前群は $18.7 \pm 8.2 \mu\text{g/dl}$ 、復温群 $13.0 \pm 6.6 \mu\text{g/dl}$ と冷却前群の方が高値を示したが統計学的に有意差は認めなかった (Fig. 9)。

IV 考 察

麻酔および手術侵襲の副腎皮質機能に及ぼす影響については数多くの報告があり²¹⁾⁻²⁷⁾、一般に副腎皮質機能はストレスにより亢進するものとされているが、術前、術中および術後の副腎皮質機能は麻酔前投薬、麻酔剤、手術侵襲の程度、種類などにより影響されるものと考えられる。そこで表面冷却低体温下開心術における副腎皮質機能の変動を、まず、麻酔前投薬、麻酔剤および手術侵襲の面より検討し、しかる後に冷却および加温に伴う副腎皮質機能の変動を検討するのが妥当と考えられる。表面冷却低体温の麻酔前投薬としては pentobarbital calcium, chlordiazepoxide, atropine sulfate, pethidine, promethazine hydrochloride, triflupromazine を使用している。Oyama ら²⁶⁾によると pentobarbital calcium, pethidine, atropine sulfate は副腎皮質機能に影

響を及ぼさない場合が多く、ときには抑制的に作用すると報告している。また、chlorpromazine の副腎皮質機能に及ぼす影響に関し、諸治ら²⁷⁾は抑制するとしている。したがって、chlorpromazine と構造がほぼ同様な triflupromazine も副腎皮質機能抑制作用を示すと考えられる。次に、表面冷却低体温に使用するエーテル麻酔の副腎皮質機能に及ぼす影響を検討すると、エーテル麻酔は Virtue ら²⁸⁾、尾山ら²¹⁾によると副腎皮質機能を亢進させると報告し、さらに、尾山ら²¹⁾は血中 ACTH も上昇させることを観察している。一般に手術侵襲は副腎皮質機能を亢進させるので、エーテル麻酔における手術侵襲はエーテル麻酔以上に副腎皮質機能を亢進させるとされている²⁹⁾³⁰⁾。以上の諸家の成績を考慮して表面冷却低体温下開心術における下垂体—副腎皮質機能の変動を冷却過程と加温過程にわけて検討した。

まず、冷却過程における下垂体—副腎皮質機能の変動を血漿コルチゾールの変動より検討すると、著者の成績では前値(麻酔開始直後、冷却前)は $23.9 \pm 11.3 \mu\text{g/dl}$ であった。一般に血漿コルチゾールの正常値は松浦ら³¹⁾によると午前8時で、 $1 \sim 3$ 才 $13.4 \pm 1.9 \mu\text{g/dl}$ 、 $3 \sim 6$ 才 $12.4 \pm 3.0 \mu\text{g/dl}$ であり、著者の対象患者の平均年齢は3.5才であり、したがって、前値は高値を示すことになる。麻酔開始直後の副腎皮質機能に影響を及ぼす要因としては、麻酔前投薬と麻酔導入前のストレスが考えられる。麻酔前投薬は諸家の報告より副腎皮質機能に影響を及ぼさないか、抑制的に作用するものである。したがって、冷却前値が高値を示すのは麻酔導入前のストレスによるものと考えられる。エーテルは副腎皮質機能を亢進するが、冷却前の採血は麻酔開始直後であり、エーテルの影響は考えられない。冷却 30°C では血漿コルチゾールは $34.5 \pm 22.2 \mu\text{g/dl}$ と冷却前値に比し有意に増加している。冷却 30°C における血漿コルチゾールの一時的増加について検討すると、この時期における副腎皮質機能を亢進させる要因としては、麻酔剤のエーテルと冷却開始によるストレスが考えられる。Swanら³²⁾、岡³³⁾、尾山と前田³⁴⁾は、エーテル麻酔のみで血漿コルチゾールの増加を認めており、さらに Hammond³⁰⁾はエーテル麻酔開始後30分以内に血漿 17-OHCS 濃度の著明な上昇を認めている。著者の動物実験における常温下エーテル麻酔と表面冷却低体温における血漿コルチゾールの変動では、いずれも冷却 30°C に相当する時点での血漿コルチゾールの有意の変動は認められなかった。

しかし、常温下エーテル麻酔における血漿コルチゾールの変動は90分後より有意の増加を認めており、30分値、60分値が有意の増加を示さなかったのは、麻酔前投薬による副腎皮質機能抑制作用の影響が考えられるが、動物実験と臨床との相違も否定できないと考えられる。一方、滝口ら³⁵⁾はエーテル麻酔にもかかわらず、まったく血漿コルチゾールは不変であると報告し、その原因として triflupromazine を前投薬として大量(3 mg/kg)に使用したためであろうとしている。最低温では、前値に比し血漿コルチゾールの有意の変動は認められなかった。Swan ら³²⁾尾山と前田³⁴⁾も同様な傾向を報告しているが、最低温では開心術という大きな手術侵襲が加わっているにもかかわらず、血漿コルチゾールの増加のみられない理由は実験成績でも明らかなごとく、 22°C という低体温が副腎皮質機能を抑制していると著者は推測している。

次に、血漿 ACTH の変動より冷却過程における下垂体—副腎皮質機能の変動を検討すると、著者の成績では血漿 ACTH は増加傾向を認めるが、有意差は認められなかった。これに反し、岡田³⁶⁾は血漿 ACTH は冷却により減少したと報告している。著者の測定では測定値のばらつきが大きかったが、これは下垂体 ACTH の episodic な分泌³⁷⁾によるものと考えられる。すなわち、著者の成績より冷却過程における血漿コルチゾールおよび血漿 ACTH の変動は、常温時の feed back 機構では説明できないものであることが推測される。以上の臨床的研究より、表面冷却低体温下開心術における下垂体—副腎皮質機能は、常温時とは異なる病態を示すものと考えられる。そこで、その病態を解明するため動物実験を行い検討した。

犬の副腎皮質機能検査は、従来より血中 17-OHCS を測定する Porter-Silber 法³⁸⁾または蛍光法の Rudd 法³⁹⁾が用いられていた。近年、radioimmunoassay (RIA) 法が開発され、試料の微量化と同時に多検体が測定できるようになった。著者は、RIA 法を用いて犬の血漿コルチゾールを測定した。雑種成犬 16頭の麻酔前の血漿コルチゾールの平均値は $7.8 \mu\text{g/dl}$ であり、岡³³⁾も同様の値を報告しており、著者の測定値は妥当なものと考えられる。実験成績より、表面冷却低体温の冷却過程の下垂体—副腎皮質機能の変動について検討すると、まず、エーテルの副腎皮質機能に対する影響をみる目的で常温下にエーテル麻酔を施行したところ、血漿コルチゾールは30分値、60分値と前値に比し有意の増加を認めなかったが、90分値、120

分値、150分値は有意の増加を認めた。Hammond ら³⁰⁾は、エーテル麻酔開始後30分以内に血漿 17-OHCS の著明な増加を認め、著者の成績と異なる成績を報告している。動物実験における麻酔前投薬は atropine sulfate 0.01mg/kg, promethazine hydrochloride 1 mg/kg, triflupromazine 1 mg/kg を使用しており、滝口ら³⁵⁾の報告のごとく triflupromazine の副腎皮質機能抑制作用が推測されるが明らかではない。しかし、90分以後は有意に血漿コルチゾールは増加しているため時相の相違はあるが、エーテルは副腎皮質機能を亢進させると考えられる。次に、表面冷却低体温法を施行し、血漿コルチゾールを臨床例と同時点で測定したところ、冷却30°Cおよび最低温では前値に比し有意な変動はなく、臨床例と異なり冷却30°Cにおける一過性の増加は認めなかった。ところで、冷却時の副腎血流量および副腎のコルチゾール分泌量は冷却とともに減少し、さらに、最低温で rapid ACTH test を施行したところ、ACTH の負荷にもかかわらず、血漿コルチゾールは増加しなかった。すなわち、最低温における副腎皮質機能の低下が確認された。また、冷却過程において副腎のコルチゾール分泌量が減少しているにもかかわらず、血漿コルチゾールが不変である機序を解明するため、コルチゾール代謝の中心である肝臓におけるコルチゾール代謝率を検討したところ、最低温時の肝臓におけるコルチゾール代謝率は冷却前の約50%に減少していた。すなわち、最低温時、副腎のコルチゾール分泌量が減少しているにもかかわらず血漿コルチゾールが不変であるのは、肝臓におけるコルチゾール代謝の減少に由来すると考えられる。

次に、加温過程および術後における下垂体—副腎皮質機能について検討すると、血漿コルチゾールは加温30°Cでは前値に比し不変であるが、復温では $37 \pm 15.6 \mu\text{g/dl}$ と前値に比し増加し、術後1日目には $45.5 \pm 10.5 \mu\text{g/dl}$ と最高値を示した。滝口ら³⁵⁾は復温でも前値に比し有意の増加を認めず、その原因として triflupromazine の大量投与の影響が考えられるとしている。また、岡田⁹⁾は冷却過程、加温過程を通じ、血漿コルチゾールは漸増したと報告している。著者の成績では、最低温においては副腎皮質機能は低下しているが、加温過程においては副腎皮質機能は漸次回復すると考えられる。尿中17-OHCS は術後2日で最高値を示し、その後漸減したが、術後5日、なお、正常値より高値を示しており、この成績は血漿コルチゾールの

変動を裏付けるものと考えられる。一般外科手術時においても、尿中17-OHCS は術後2日間は著明に増加しているとされており、低体温下開心術においても、術後は一般外科手術と同様の変動を示した。血漿 ACTH の変動は、加温過程でも増加傾向を認め、復温では前値に比し有意の増加を認めた。岡田⁹⁾も血漿 ACTH は、加温により大きく増加したと報告しており、加温過程において下垂体機能も漸次回復するものと考えられる。実験成績より加温過程の下垂体—副腎皮質機能を検討すると、動物実験の表面冷却低体温法の血漿コルチゾールの値は、加温過程でも前値に比し有意の変動を認めなかった。動物実験において血漿コルチゾールが不変である機序は、最低温において手術侵襲を加えなかったためと考えられる。復温後の副腎皮質機能を検討するため、rapid ACTH test を復温時に施行したところ、ACTH 投与後30分、60分の血漿コルチゾールの増加は、冷却前の反応に比較して劣っていた。この所見は復温時の副腎皮質機能は未だ完全には回復していないことを示唆している。

以上のごとく表面冷却低体温下開心術においては、最低温および加温過程で一時的な副腎機能低下が推測されるので、この時期におけるステロイドの投与が必要ではないかと考えられる。一般にステロイドの大量投与は、末梢血管拡張⁴⁴⁾、心拍出量増加⁴⁹⁾および lysosome 膜の安定化⁵⁰⁾、などの作用を有しており、開心術におけるステロイド大量投与もステロイドの抗ショック作用⁴²⁾⁴³⁾を利用し、術後の低心拍出量症候群および呼吸不全の治療に用いられている⁴⁴⁾⁴⁸⁾。Lillehei ら⁵¹⁾は体外循環の病態がショック状態と類似していることより、controlled shock とみなし、ステロイドの使用により手術成績の向上を図った。一方、小山田ら⁴⁴⁾は体外循環が1時間以上に及んだ開心術後患者に術直後デキサメサゾン 4 mg/kg を静注し、その効果を検討した結果、末梢循環の改善が認められたが、心拍出量の増加は認められなかったと報告している。また、日下⁴⁹⁾は動物実験において出血性ショック後の雑種成犬にデキサメサゾン 1 mg/kg を投与し、末梢循環の改善とともに心拍出量の増加を認めたと報告している。著者の成績では1°C冷却時間、1°C加温時間ともにス投与群が短時間であり、ステロイドによる末梢循環の改善が推測された。また、冷却24°C血圧もス投与群はス非投与群に比し低値を示し、末梢血管拡張を示唆している。さらに、蘇生後の脳波出現時間もス投与群はス非投与群に比し短縮しており、末

梢循環の改善を示す所見が認められたが、統計学的処理では有意差は認められなかった。ステロイド大量投与の代謝面に及ぼす作用については、志田ら⁵²⁾は血液酸塩基平衡、血液乳酸およびピルビン酸、血清電解質ならびに脂肪代謝をス投与群とス非投与群で比較検討した成績を報告しているが、この場合も明らかな差異は認められなかったと報告している。また、小山田ら⁴⁴⁾は血液 PH および base excess を検討し、ステロイド投与後改善するが、ステロイドのみによる効果と断定することはできないとしている。以上、著者の成績ではス投与群とス非投与群の間に明らかな差異は認められなかったが、臨床的には種々な点でステロイド投与が有効であるという傾向が観察された。そこで、著者の成績をもとに低体温下開心術におけるステロイド大量投与の意義を検討すると、冷却過程においては副腎皮質機能は低下しているが、コルチゾール代謝率も低下しており、この時期におけるステロイド投与の意義は少ないと考えられる。一方、加温過程においては副腎皮質機能は充分には回復していないため、積極的にステロイドを投与するのは合理的と考えられる。

V 結 論

著者は表面冷却低体温下開心術の術中および術後における、下垂体—副腎皮質機能の変動を臨床的ならびに実験的に検討し次の結論を得た。

- 1) 表面冷却低体温下開心術における、下垂体—副腎皮質系の変動には常温下の恒常性は認められない。
- 2) 冷却時血漿 ACTH は増加傾向を示し、副腎のコルチゾール分泌が減少するにもかかわらず血漿コルチゾールは不変であった。
- 3) その機序として、肝臓におけるコルチゾール代謝の低下が重要な役割を果たしていると考えられる。
- 4) 加温過程においては、加温とともに下垂体および副腎皮質機能は回復するが、復温時なお副腎皮質機能は術前の状態には完全に回復していない。
- 5) したがって、加温時におけるステロイドの大量投与は有意義と考えられる。

本論文の要旨は、第51回日本内分泌学会総会(1978年6月)および第15回術後代謝研究会(1978年7月)で発表した。

文 献

- 1) 米澤利英：低体温麻酔の臨床. 外科, 38 : 118-123,

1976

- 2) 菅谷晴彦, 森本雅己, 関 竜幸, 井之川孝一, 佐藤 晃, 志田 寛：単純超低体温下開心術の現況と問題点. 信州医誌, 21 : 265-271, 1973
- 3) McQuiston, W. O. : Anesthetic problems in cardiac surgery in children. *Anesthesiology*, 10 : 590-600, 1949
- 4) Lewis, F. J. and Taufic, M. : Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia : Experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery*, 33 : 52-59, 1953
- 5) Bigelow, W. G., Lindsay, W. K., Harrison, R. C., Gordon, R. A. and Greenwood, W. F. : Oxygen transport and utilization in dogs at low body temperatures. *Am J Physiol*, 160 : 125-137, 1950
- 6) Okamura, H., Yonezawa, T., Seta, K., Niitsu, K. und Wako, H. : Experimentelle und klinische Studien bei Operationen am offenen Herzen unter tiefer Hypothermie mit kardioplegischen Substanzen. *Langenbecks Arch Chir*, 297 : 593-633, 1961
- 7) 岡村 宏：超低体温麻酔時ならびに低温下血流遮断時の脳波観察. 麻酔, 8 : 334-346, 1959
- 8) 志田 寛, 森本雅己, 菅谷晴彦, 土屋 隆, 関 竜幸：代謝面よりみた単純超低体温下開心術の病態. 胸部外科, 27 : 47-53, 1974
- 9) 岡田一敏：単純低体温麻酔の代謝調節機構に及ぼす影響. 麻酔, 25 : 14-24, 1976
- 10) 中村常太郎：低体温麻酔における循環動態の研究. 日胸外会誌, 20 : 320-341, 1972
- 11) 志田 寛, 森本雅己, 井之川孝一, 津金次郎, 池田 裕, 杠 英樹, 黒田孝井：単純低体温下開心術における血管作動物質の肺代謝に関する研究—血清セロトニンおよび血小板の変動. 日胸外会誌, 27 : 54-62, 1979
- 12) 志田 寛, 黒田孝井, 森本雅己, 井之川孝一, 津金次郎, 池田 裕, 杠 英樹, 降旗力男：単純低体温下開心術における血管作動物質の変動. 外科治療, 39 : 89, 1978
- 13) Shida, H., Morimoto, M., Inokawa, K., Tsugane, J. and Ikeda, Y. : Simple deep hypothermia for open-heart surgery. *J*

- Thorac Cardiovasc Surg, 20 : 135-144, 1979
- 14) 川上俊爾, 青景和英, 中山頼和, 水取悦生, 笠井敏雄, 妹尾嘉昌, 寺本 滋 : 低体温の研究—循環遮断の脳循環におよぼす影響—. 日胸外会誌, 26 : 663-671, 1978
 - 15) 尾山 力 : 麻酔および手術侵襲と内分泌機能. 麻酔, 28 : 459-465, 1979
 - 16) Estep, H. L., Island, D. P., Ney, R. L. and Liddle, G. W. : Pituitary adrenal dynamics during surgical stress. J Clin Endocrinol Metab, 23 : 419-425, 1963
 - 17) 工藤 剛, 工藤美穂子 : コルチゾールキット「第一」によるコルチゾール測定の見直し—蛍光法との比較—. ホルモンと臨, 23 : 837-840, 1975
 - 18) 須田俊宏, 出村 博, 出村黎子, 小田桐恵美, 矢野喬史, 前田忠雄, 重城敬子, 兼子洋子, 鎮目和夫 : ACTH. ホルモンと臨, 22 : 1223-1229, 1974
 - 19) 竹本吉夫, 鈴木芳郎, 近藤 隆, 竹内 昭, 真山俊 : 尿中 17-Hydroxycorticosteroids 測定法. ホルモンと臨, 11 : 37-49, 1963
 - 20) Hume, D. M. and Nelson, D. H. : Adrenal cortical function in surgical shock. Surg Forum, V : 568-575, 1954
 - 21) 尾山 力, 斉藤孝成, 磯松俊夫, 鮫島夏樹, 上村友也, 有村 章 : 麻酔及び手術侵襲の下垂体—副腎皮質機能に及ぼす影響—第1編 血中 ACTH に及ぼす影響—. 麻酔, 15 : 134-145, 1966
 - 22) 尾山 力, 斉藤孝成, 磯松俊夫, 鮫島夏樹, 上村友也, 有村 章 : 麻酔及び手術侵襲の下垂体—副腎皮質機能に及ぼす影響—第2編 血中遊離 17-OHCS 濃度に及ぼす影響—. 麻酔, 15 : 217-223, 1966
 - 23) 松本文雄, 尾山 力 : 各種麻酔剤および手術侵襲の副腎皮質機能におよぼす影響. ホルモンと臨, 16 : 291-298, 1968
 - 24) Taylor, K. M., Jones, J. V., Waiker, M. S., Rao, S. and Bain, W. H. : The cortisol response during heat-lung bypass. circulation, 54 : 20-25, 1976
 - 25) 浜中雄二, 魚住 徹, 門田康正, 川島康生, 曲直部寿夫, 松本圭史 : 体外循環における血中 cortisol (hydrocortisone) の動態について. 胸部外科, 25 : 723-726, 1972
 - 26) Oyama, T., Shibata, S., Kimura, K. and Takuzawa, T. : Objective evaluation of pentobarbital function. Anesth Analg (Cleveland), 48 : 367-372, 1969
 - 27) 諸治隆嗣, 遠藤雅之, 山崎晃資, 加藤博明 : 下垂体—副腎皮質系の機能におよぼす向精神薬とくに chlorpromazine の影響. 精神誌, 68 : 1434-1442, 1966
 - 28) Virtue, R. W., Helmreich, M. L. and Gainza, E. : The adrenal cortical response to surgery. I. The effect of anesthesia on plasma 17-Hydroxycorticosteroid levels. Surgery, 41 : 549-566, 1957
 - 29) Sandberg, A. A., Eik-Nes, K., Samuels, L. T. and Tyler, F. H. : The effects of surgery on the blood levels and metabolism of 17-Hydroxycorticosteroids in man. J Clin Invest, 33 : 1509-1516, 1954
 - 30) Hammond, W. G., Vandam, L. D., Davis, J. M., Carter, R. D., Ball, M. R. and Moore, F. D. : Studies in surgical endocrinology. IV. Anesthetic agents as stimuli to change in corticosteroids and metabolism. Ann Surg, 148 : 199-211, 1958
 - 31) 松浦信夫, 遠藤満智子, 阿部和男, 藤田仁子, 藤枝憲二, 福島直樹, 山田 豊, 野原八千代, 奥野晃正, 中山久美子, 田口哲夫 : 血漿コルチゾール値を指標とした小児の間脳—下垂体—副腎皮質機能. ホルモンと臨, 26 : 499-507, 1978
 - 32) Swan, H., Jenkins, D. and Helmreich, M. L. : The adrenal cortical response to surgery. III. Changes in plasma and urinary corticosteroid levels during hypothermia in man. Surgery, 42 : 202-217, 1957
 - 33) 岡 厚 : 脳下垂体副腎皮質系の機能よりみた低体温法の研究. 麻酔, 8 : 659-676, 1959
 - 34) 尾山 力, 前田朝平 : ペントレンによる低体温麻酔の副腎皮質機能におよぼす影響. 手術, 24 : 253-260, 1970
 - 35) 滝口雅博, 前田朝平, 佐貫莞爾, 佐藤一雄, 工藤剛 : エーテル麻酔下単純低体温法の副腎皮質機能に及ぼす影響. 麻酔, 24 : 866-872, 1975
 - 36) 岡田一敏 : 単純低体温麻酔と内分泌機能. 低体温研究会第18回記録 : 1-4, 1978
 - 37) 橋内芳一, 福地総逸 : ホルモン ACTH. 綜臨, 27

- : 2263-2268, 1978
- 38) Silber, R. H. and Porter, C. C. : The determination of 17, 21-dihydroxy-20-ketosteroids in urine and plasma. *J Biol Chem*, 210 : 923-932, 1954
- 39) Radd, B. T., Sampson, P. and Brooke, B. N. : A new fluorimetric method of plasma cortisol assay with a study of pituitary-adrenal function using metyrapone (SU. 4885). *J Endocrinol*, 27 : 317-325, 1963
- 40) Helmreich, M. L., Jenkins, D. and Swan, H. : The adrenal cortical response to surgery. II. Changes in plasma and urinary corticosteroid levels in man. *Surgery*, 41 : 895-909, 1957
- 41) Steenburg, R. W., Lennihan, R. and Moore, F. D. : Studies in surgical endocrinology : II. The free blood 17-Hydroxycorticoids in surgical patients : Their relation to urine steroids, metabolism and convalescence. *Ann Surg*, 143 : 180-209, 1956
- 42) 後藤康之 : ショックと副腎皮質ホルモン. *麻酔*, 22 : 138-144, 1973
- 43) 小川 竜 : 副腎皮質ステロイドの抗ショック作用—Hydrocortisone, methylprednisolone, dexamethasone, betamethasone の比較検討—, *麻酔*, 24 : 1358-1362, 1975
- 44) 小山田恵, 李 好七, 石川茂弘, 垣畑秀光 : 開心術後患者に対する副腎皮質ステロイド大量投与の
効果に関する研究. *日胸外会誌*, 23 : 61-72, 1975
- 45) 窪田 俊, 井島 宏, 久米弘洋, 谷本欣徳, 出月康夫, 堀 原一 : 開心術後ショックの血行動態について—とくに Hydrocortisone 大量療法の効果について—. *外科*, 35 : 179-184, 1973
- 46) 野々山明, 勝田宏重, 増田 与 : 開心術と副腎皮質ステロイド療法. *日胸外会誌*, 21 : 659-673, 1973
- 47) 保浦賢三, 西谷 泰, 谷本欣徳, 橋本明政, 林久恵, 福内明子, 白井希明 : 開心術に対するステロイドの投与. *日胸外会誌*, 25 : 1587-1591, 1977
- 48) 正津 晃, 竹内成之, 勝本慶一郎, 石 邦輔, 井上 正, 石倉義弥, 福田豊紀 : 開心術における副腎皮質ホルモン大量投与の検討. *胸部外科*, 26 : 340-345, 1973
- 49) 日下吾朗 : 出血性ショック時の肺循環障害に対する副腎皮質ホルモンの効果に関する実験的研究. *日胸外会誌*, 18 : 870-883, 1970
- 50) 小川 竜, 今井孝祐, 中尾 紘, 藤田達士 : 内臓虚血時のライソゾーム酵素血中遊離に及ぼす副腎皮質ステロイドの影響. *麻酔*, 22 : 11-15, 1973
- 51) Lillehei, R. C., Longerbeam, J. K., Bloch, J. H. and Manax, W. G. : The nature of irreversible shock ; Experimental and clinical observations. *Ann Surg*, 160 : 682-710, 1964
- 52) 志田 寛, 菅谷晴彦, 森本雅己, 関 竜幸, 井之川孝一 : 単純超低体温下開心術におけるステロイド大量投与の検討. *胸部外科*, 27 : 266-271, 1974
(55. 6. 27 受稿)