

氏名 (本籍) 濱屋吉 拓 (東京都)  
 学位の種類 博士 (医学)  
 学位授与番号 甲第 326 号  
 学位授与日付 平成 9 年 3 月 25 日  
 学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
 学位論文題目 *Diuretic Effect of Clonidine during Isoflurane, Nitrous Oxide, and Oxygen Anesthesia*  
 審査委員 (主査) 教授 土肥 修 司  
 (副査) 教授 藤原 久 義 教授 廣 瀬 一

### 論文内容の要旨

$\alpha_2$ アドレナリン受容体は様々な生体機能に重要な役割を担い、その作動薬の投与は麻酔中循環動態の安定、脊髄レベルの鎮痛効果など多様な利点が報告されている。 $\alpha_2$ アドレナリン作動薬であるクロニジンは、腎集合尿管に対するアルギニンバソプレッシン (AVP) の作用抑制や、中枢性AVP分泌抑制などの機序により利尿作用をもつことが動物実験で想定されている。大部分の麻酔薬は腎血流を減少させ、結果として尿量減少を招くので、クロニジンの利尿作用が麻酔下のヒトでも確認されれば、大きな臨床的意識を持つ。そこで本研究は、麻酔前投薬としてのクロニジンの経口投与が利尿作用を示すか、その機序にAVPの分泌や作用は関与するか、を全身麻酔下の患者で検討することを目的とした。

#### 対象および方法

本研究に関して同意の得られた18~68歳の午前の予定手術患者のうち、循環器・内分泌・腎などに基礎疾患がなく、全身麻酔のみ施行の57名を対象とした。術式は耳鼻咽喉科・整形外科領域の、非開頭・非開胸・非開腹手術とした。

対象患者を無作為に19人ずつ3群に分け、各々クロニジン $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $2.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $0\mu\text{g}$ を手術室入室90分前に経口投与し、また全ての群にファモチジン $20\text{mg}$ も同時に経口投与した。

通常のモニターを装着後、チオペンタールとベクロニウムを静脈内投与して気管内挿管を行い、笑気67%、酸素33%、及びイソフルラン0.5~2.0%で全身麻酔を維持した。動脈血液ガス、血漿電解質、血漿浸透圧、尿量、尿浸透圧、尿中ナトリウム及びカリウム排泄量を1時間毎に3時間測定した。また、血漿中のAVPと心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、及び尿中cAMPの濃度を術前、麻酔導入時、麻酔導入後1時間毎に3時間まで、測定した。

本研究中、乳酸リンゲル液を $5\text{ml}/\text{kg}/\text{h}$ で輸液し続け、輸液投与速度の増減はしなかった。 $\text{PaCO}_2$ が $35\sim 40\text{mmHg}$ 程度になるように調節呼吸下に置き、血圧を平常値の $\pm 20\%$ に保つようイソフルラン濃度を調節した。得られた測定値の統計処理はANOVA及びStudent's t testで行った。

#### 結 果

クロニジン $5\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与を受けた群の尿量係数 ( $\text{ml}/\text{kg}/\text{h}$ ; 平均値 $\pm$ SEM) は、1時間目 $1.6\pm 0.4$ 、2時間目 $2.4\pm 0.4$ 、3時間目 $1.9\pm 0.3$ であり、対照群に比べて総ての時間に於て有意に高値を示した ( $P\leq 0.035$ )。クロニジン $2.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 1時間目 $0.6\pm 0.1$ 、2時間目 $1.3\pm 0.4$ 、3時間目 $1.4\pm 0.4$ ; 対照群 1時間目 $0.7\pm 0.1$ 、2時間目 $0.6\pm 0.1$ 、3時間目 $0.5\pm 0.1$ であり、3時間目のみ対照群に比べて有意な高値であった ( $p=0.047$ )。クロニジン $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の尿中ナトリウム排泄 ( $\text{mEq}/\text{h}$ ) の最大効果は2時間目に認められ ( $5.7\pm 1.5$ )、対照群 ( $2.2\pm 0.5$ ) に対して有意に高値であった ( $P=0.049$ )。クロニジン $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では尿中カリウム排泄も2時間目と3時間目に有意に増加した ( $P\leq 0.003$ )。

尿浸透圧 ( $\text{mOsm}/\text{kg}$ ) はクロニジン前投与の両群で1時間目に比べて有意な減少を見た。クロニジン $5\mu\text{g}/$

kg群 1時間目581±48, 2時間目365±47, 3時間目349±48; クロニジン2.5μg/kg群 1時間目700±42, 2時間目515±59, 3時間目521±63; 対照群 1時間目516±41, 2時間目409±53, 3時間目529±40。

血漿中のAVP, ANP, 及び尿中cAMPの濃度のクロニジン非投与群の値は, AVP (pg/ml): 術前1.5±0.3, 麻酔導入時1.4±0.3, 1時間目1.0±0.2, 2時間目1.9±0.7, 3時間目2.8±1.2; ANP (pmol/ml): 術前14.4±3.7, 麻酔導入時23.8±12.1, 1時間目24.8±12.6, 2時間目18.0±4.9, 3時間目15.6±3.7; cAMP (μmol/ml): 術前5.7±1.2, 麻酔導入時4.6±1.5, 1時間目4.7±1.1, 2時間目1.9±0.7, 3時間目9.1±2.0で, クロニジン5μg/kg, 2.5μg/kgの投与を受けた患者との間で有意な差は認められなかった。

また自由水クリアランス (ml/min) にも3群間に有意差はなかったが, クロニジン5μg/kg群で2時間目と3時間目に, 1時間目と比べて有意に上昇した (1時間目-1.0±0.3, 2時間目+0.1±0.4, 3時間目+0.2±0.3)。血圧や心拍数, 動脈血液ガス値に, 3群間で有意差はなかった。

## 考 察

本研究の結果では, 経口麻酔前投与としてのクロニジンは, 手術麻酔中の患者で有意な利尿作用およびナトリウム・カリウム排泄作用を示し, その作用には容量依存性が見られた。

クロニジンが, AVPの作用による集合尿管細胞内cAMPの上昇を抑制したというラットに於ける研究報告は多数ある。しかし, この作用には対象動物による種差が認められるとされている。本研究結果では, 尿中cAMP濃度が対照群とクロニジン投与群との間で有意差が無く, 従ってAVPの集合尿管への作用にも群間に差がなかったことを示している。但し, 自由水クリアランスを考慮すると, 3群間で有意差は見られなかったものの, クロニジン5μg/kg投与群では2時間目と3時間目で, 1時間目に比べて有意に増加しており, これは尿の濃縮力低下, 即ちAVPの作用抑制を示唆していると考えられる。

覚醒中のヒトや実験動物に於てもクロニジンがAVPの分泌を抑制する一方, 麻酔下の患者では手術中及び術後のAVP分泌の抑制効果は見られないとの報告がある。本研究結果では, 3群間に手術中のAVP濃度の上昇はなく, 有意差はなかったことからAVPの分泌抑制が利尿効果の主要な機序であると結論づけることはできない。ANPについても同様のことが言える。

麻酔中患者の尿量には, 腎血流量, 糸球体濾過率, 循環血液量, 血漿浸透圧, 自律神経系及び内分泌系の活動, そして血中二酸化炭素分圧など, 多くの因子が影響する。このうち, 血漿浸透圧, 血圧・心拍数や測定ホルモンの値の変動, 動脈血液ガス値には3群間に有意な差が見られなかったことから, 腎血流量ないしは糸球体濾過率が関与している可能性を示唆することができる。クロニジン投与の2群では, 対照群よりもイソフルランの投与量が有意に少なかったこと, 外科的麻酔深度をもたらず吸入濃度のイソフルランは腎血流量を減少することから, クロニジンそのものもしくは対象に比べて低濃度の吸入イソフルラン濃度が, 腎血流量を保つことによって尿量を維持・増加させたことが推察される。

## 論文審査の結果の要旨

申請者濱屋吉弘は, 欧米の麻酔臨床で注目されている $\alpha_2$ アドレナリン受容体アゴニストであるクロニジンの麻酔前の投薬が, イソフルラン・笑気・酸素麻酔下で利尿作用を発揮するという結果を見出し, その機序は動物実験から想定された結果とは異なることを明らかにした。本研究結果は, ヒトに於ける初めての報告で, 麻酔中の $\alpha_2$ アドレナリン受容体アゴニスト作用の新しい利点を明らかにしたものであり, 臨床麻酔学の発展に寄与するものと認める。

---

[主論文公表誌]

Diuretic Effect of Clonidine during Isoflurane, Nitrous Oxide, and Oxygen Anesthesia  
Anesthesiology 81 (4) : 811~819, 1994.