

**Quantitative analysis of changes in  
presumed effect-site concentration of sevoflurane  
during one-lung ventilation**

分離肺換気中の推定効果部位における  
sevoflurane 濃度変化に関する定量的研究

松瀬 信二

# 目次

略語

出版

第1章. 本研究の目的	(5頁)
第2章. 序論	(8頁)
2-1. 麻酔科学概論	(8頁)
2-2. 揮発性吸入麻酔薬 sevoflurane	(10頁)
2-2-1. 吸入麻酔薬開発の歴史と sevoflurane の特徴	
2-2-2. 吸入麻酔薬の薬物動態	
2-2-3. 吸入麻酔薬の作用機序	
2-2-4. Sevoflurane 血中濃度測定法 (GC-Head Space Method)	
2-3. 術中覚醒記憶と entropy monitoring	(31頁)
2-3-1. 全身麻酔と術中覚醒記憶	
2-3-2. 麻酔深度モニター(エントロピー・モジュール)の測定原理	
2-3-3. 麻酔深度モニターの臨床応用	
2-4. 分離肺換気と胸部手術麻酔	(44頁)
2-4-1. 胸部手術と術後肺機能障害	
2-4-2. 分離肺換気に必要な呼吸器系の解剖	
2-4-3. 分離肺換気と体位が換気血流比に与える影響	
2-4-4. 低酸素性肺血管収縮反応と麻酔薬	

第3章. 分離肺換気中の動脈血液中 sevoflurane 濃度の 変化に関する解析	(63 頁)
3-1. 序論	
3-2. 方法	
3-3. 結果	
3-4. 考察	
第4章. 両肺換気中の動脈血および中心静脈血 sevoflurane 濃度の 変化に関する解析	(71 頁)
4-1. 序論	
4-2. 方法	
4-3. 結果	
4-4. 考察	
第5章. 分離肺換気中の推定効果部位における sevoflurane 濃度の 変化に関する解析	(78 頁)
5-1. 序論	
5-2. 方法	
5-3. 結果	
第6章. 総括と展望	(90 頁)
第7章. 謝辞	(95 頁)
第8章. 引用文献	(96 頁)

## 略語

**Aa-DO<sub>2</sub> / Δ(Aa-O<sub>2</sub>): Alveolar-arterial oxygen tension difference**

**AMPA: alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid**

**ANOVA: analysis of variance**

**BB: bronchial blocker**

**BIS: bispectral index**

**BSR: burst suppression ratio**

**DGA: depth of general anesthesia**

**DLT: double-lumen tube**

**ETAG: end-tidal anesthetic gas**

**FiO<sub>2</sub>: fraction of inspired oxygen**

**GABA: gamma-aminobutyric acid**

**GC: gas chromatography**

**HPV: hypoxic pulmonary vasoconstriction**

**ILV: independent lung ventilation**

**LTP: long term potentiation**

**MAC: minimum / median alveolar concentration**

**NMDA: N-methyl-D-aspartate**

**N<sub>2</sub>O: nitrous oxide**

**OLV: one-lung ventilation**

**RE: response entropy**

**SE: static entropy**

**SLT: single lumen tube**

**SpO<sub>2</sub>: pulse oximeter oxygen saturation**

**TFA: trifluoroacetic acid**

**TIVA: total intravenous anesthesia**

**TLV: two-lung ventilation**

## 出版

Matsuse S, Hara Y, Ohkura T, Yahagi N. Quantitative analysis of changes in blood concentrations and "presumed effect-site concentration" of sevoflurane during one-lung ventilation. *Anaesthesia* 2012;67:1125-31.

Matsuse S, Hara Y, Ohkura T. The possible influence of pulmonary arterio-venous shunt and hypoxic pulmonary vasoconstriction on arterial sevoflurane concentration during one-lung ventilation. *Anesthesia and Analgesia* 2011;23:323-6.

Matsuse S, Maruyama A, Hara Y. Nitrogenous subcutaneous emphysema caused by spray application of fibrin glue during retroperitoneal laparoscopic surgery. *Journal of Anesthesia* 2011;3:120-5.

## 第1章. 本研究の目的

高齢化社会の到来とともに悪性腫瘍、心血管疾患は増加の一途をたどり、基礎疾患を有する高齢の手術適応患者も増加している。侵襲の大きい手術における麻酔管理は特に高齢者や基礎疾患を有する患者では困難を伴うが、調節性の高い新しい麻酔薬の開発や生体モニタリングの多様化・高性能化によって麻酔の安全性が高まる一方で、内視鏡手術やロボット支援手術などの技術の進歩に伴って特有の合併症も散見されるようになった[1,2]。最近増加傾向にある肺悪性腫瘍や食道悪性腫瘍に対する手術、胸部大血管手術などの胸部手術においては、分離肺換気下に一側肺を虚脱して術野を確保して健常側肺でのみ換気を行う一側肺換気 (one-lung ventilation: OLV) が安全な手術野の提供に大きく寄与した[3]。特に近年の短時間作用型の静脈麻酔薬の開発も相まって、低酸素性肺血管収縮反応 (hypoxic pulmonary vasoconstriction: HPV) を抑制する可能性のある揮発性吸入麻酔薬の使用を避ける傾向もあるが[4-8]、麻酔深度に個体差が大きく投与方法も頻雑でコストがかかる静脈麻酔薬に比べ[9]投与方法が単純で生体内での代謝にほとんど影響されない揮発性吸入麻酔薬は依然として有用な全身麻酔薬である。OLVによって増加する肺内シャント血流や先天性心疾患患者などの右-左シャントの存在下では吸入麻酔薬による全身麻酔の導入に時間がかかることは以前より指摘されていた[10-13]。特に血液-ガス分配

係数の低い吸入麻酔薬では血液内に溶解する麻酔ガスの量が肺内シャントによって低下する分を補うことが出来ないため[14]、最近使用される sevoflurane や desflurane では分離肺換気中に血液中の吸入麻酔薬濃度が大きく減少する可能性がある。実際に揮発性吸入麻酔薬 sevoflurane で麻酔維持を行う胸部手術症例において、OLVを開始した直後に体動や脈拍数・血圧の上昇など麻酔深度が浅い事を示唆する徴候が得られることがある[15-17]。全身麻酔を鎮痛・鎮静・不動化のコンポーネントとして管理する現在のバランス麻酔において揮発性吸入麻酔薬は主に鎮静薬として使用されるが、過度の麻酔は悪心・嘔吐の発生率を上昇させ術後の回復遅延や意識障害と関連している一方[18]、不十分な鎮静作用によって麻酔中に意識が回復し術後に想起可能な記憶が残る術中覚醒記憶は、長期的な心理学的影響をもたらす可能性のある深刻な合併症である[19-23]。強力な超短時間作用性麻薬 remifentanil の登場により[24]、吸入麻酔薬による鎮静作用はより浅い濃度で達成可能になり早期覚醒・早期抜管を可能とした半面で、吸入麻酔薬による麻酔深度(鎮静度)の正確な調節が術中覚醒記憶を予防するためにさらに重要になってきた。本研究の目的はOLV中における揮発性吸入麻酔薬 sevoflurane の効果部位濃度における変化の原因を明らかにしその変化量を定量することで、分離肺換気を必要とする症例における吸入麻酔深度をより正確に調節するための新しい知見を得る事にある。本研究では sevoflurane を使用し、実際の手術症例(両肺換気および分離肺換気)において血

中濃度測定を行い、sevofluraneの血中濃度の変化から肺シャント血流が麻酔深度の変化に及ぼす影響を推測するという研究を行った。まず第2章では概論として現在の麻酔科学総論と揮発性吸入麻酔薬、麻酔深度の臨床モニターや分離肺換気に関するレビューを行った。第3章はパイロット・スタディその1としてOLV下にsevoflurane麻酔を行い肺内シャントが動脈血中sevoflurane濃度と与える影響を観察し[16]、第4章ではパイロット・スタディその2として両側肺換気下でsevoflurane麻酔を行う患者で動脈血と中心静脈血の同時採血を行い、sevoflurane投与開始の麻酔導入から覚醒までそれぞれの血中濃度の変化を観察した。パイロット・スタディ1と2の結果からこれまでの文献上の推測・考察が正しいことの検証を行うとともに、分離肺換気によってもたらされる動脈血sevoflurane濃度の低下の原因を推測した。第5章では、sevoflurane麻酔を行う分離肺換気症例とコントロールの両肺換気症例における効果部位濃度を推定するため動脈と内頸静脈から同時採血を行い[25]、OLV導入に伴う血液中sevoflurane濃度を測定し変化量解析ならびに統計学的検討を行った[26,27]。全ての対象患者から文書によるinformed consent (informed consent form)を得ると同時に、第5章のスタディの実施においては医療法人財団明理会 春日部中央総合病院倫理審査委員会 (IRB 委員長 松田実病院長)の承認を事前に得た。公表された著作物からの引用に関しては、STM Permissions Guidelines 2012 (International Association of Scientific, Technical & Medical Publishers)に従った。



## 第2章. 序論

### 2-1. 麻酔科学概論

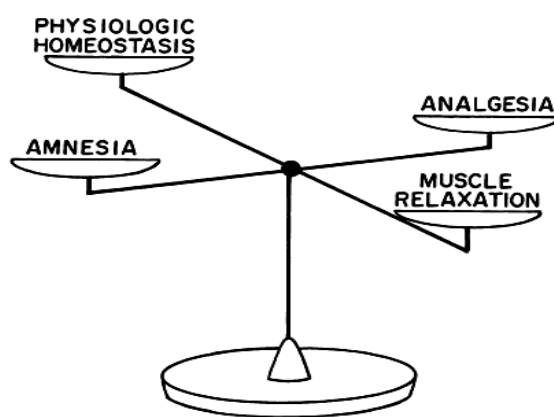
麻酔 [anesthesia /an·es·the·sia/ (an'esthē'zhə)] とは, 「薬物または寒冷刺激を作用させて一過性に知覚を鈍麻・消失させること. 外科的手術の際, または一般に痛みを除去するために, 全身または局所に行う。」とされる[28].

1804年, 日本の華岡青洲が乳がんの手術の際に経口全身麻酔薬の「通仙散(つうせんさん)」を用い世界で最初の全身麻酔を行った[29]. それから遅れること38年, 1842年に Crawford W. Long がエーテルを初めて臨床使用し世界初の吸入麻酔薬による全身麻酔を行った[30,31].

局所麻酔薬が神経細胞膜に作用して除痛を行うのに対し[32], 全身麻酔は中枢神経系に作用する薬剤を使用して麻酔の4大要素である ① 鎮痛 (analgesia) ② 意識消失・健忘 (amnesia) ③ 筋弛緩 (muscle relaxation) ④ 有害反射の除去 (physiologic homeostasis) を達成することで手術患者の肉体的・精神的苦痛を取り除くと同時に, 安全な手術野を提供することを目的として行われる医療行為である[33]. すなわち, 全身麻酔は一つの現象ではなく種々の麻酔要素からなる複合現象であって, 全身麻酔状態にするためには麻酔の4大要素に対して単独あるいは複数に作用する薬剤を投与することになる[34]. 揮発性吸入麻酔薬での全身麻酔では, 麻酔が深くなるに従って高次精神

機能の低下, 健忘, 意識消失 (MAC-sleeping or MAC-awake), 鎮痛に対する不動化 (MAC), 交感神経反応消失 (MAC-BAR) が順に発現する. すなわち揮発性吸入麻酔薬単剤ですべての麻酔要素を満たすことが可能であるが, 硬膜外麻酔などの局所麻酔や麻薬性鎮痛薬の投与でしっかりと鎮痛を行い筋弛緩剤で不動化を図ることができれば, 高い濃度の吸入麻酔薬で深麻酔状態にする必要はなく, 意識消失や鎮痛の補助を達成できる吸入麻酔薬濃度で十分である. 単一の薬剤ではこれらの麻酔要素を個別に調整することは困難であるため, このように複数の薬剤や麻酔法を組み合わせることでこれら各麻酔要素に対して必要十分な薬剤を使用し高用量の麻酔薬単剤投与に伴う副作用を減少させるといのが, バランス麻酔の概念に基づいた今日の一般的な全身麻酔である

(Figure 1)[35-37].



**Figure 1.** Balanced anesthesia

## 2-2. 揮発性吸入麻酔薬 sevoflurane

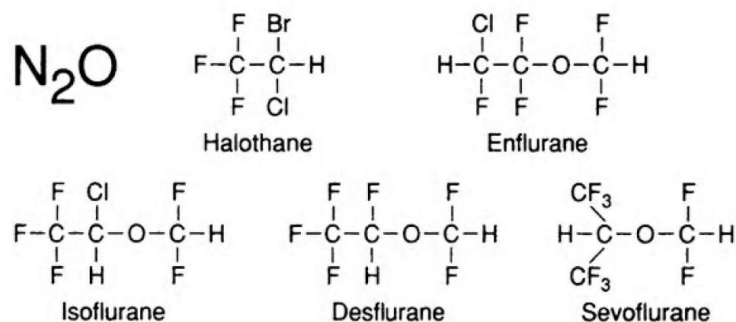
### 2-2-1. 吸入麻酔薬開発の歴史と sevoflurane の特徴

理想の吸入麻酔薬とは、麻酔の4大要素である鎮静、鎮痛、不動化(筋弛緩)、有害反射の除去をバランスよく満たしつつ速やかな導入と覚醒が得られる (low solubility in blood) 一方、高濃度酸素も投与しうる程の麻酔力価があり (potency permitting delivery of high concentrations of oxygen)、生体内で代謝されにくくソーダライムなどと反応して有害な副産物を産生せず (stability)、物理的には非可燃性 (non-flammability) で臨床的に扱いやすい蒸気圧 (clinically useful vapor pressures) を有することが求められる[38-40]。吸入麻酔薬は職業性の暴露による妊婦の人工流産リスクの上昇[41]や地球温暖化作用の可能性[42-43]を有するなどの不都合な性質はあるものの、麻酔効果発現が速やかで吸入を続けることで効果を持続させることができ手術後速やかに排出されるという、麻酔薬としては非常に優れた効果を発揮する。静脈麻酔と異なり、吸入時の濃度調節と呼気中の濃度測定によって血中濃度の推定が容易にできるので麻酔深度の調節がしやすいという大きな長所がある[44-46]。薬理学の進歩とともに理想的な揮発性吸入麻酔薬を求めた開発は1950年代から盛んになり、その後50年余で合成され麻酔作用の有無などを試験された薬物は700以上にのぼるが、臨床使用するまでに至った麻酔薬は10種類に満たない[38,46]。この半世紀の揮発性吸入麻酔薬の開発と改良の歴史は diethyl ether の改良によって得られた

fluroxene から始まった[47,48]。しかしその毒性・刺激性・可燃性が問題となり 1960 年代までに halothane に取って代わられた[48]。Halothane はハロゲン化によって不燃性を獲得し気道刺激がなく毒性も低いという長所があったが[46,48], まれに代謝産物である trifluoroacetic acid (TFA) による免疫原性の重篤な肝障害を引き起こすため[49], 成人用の麻酔薬としては 1970 年代にはより肝毒性の少ない enflurane によって置き換えられた。この enflurane 以降に開発された揮発性吸入麻酔薬はエーテル結合を有しており, この構造が催不整脈性を減少させることが示唆されている[50]。続いて 1980 年代に登場した isoflurane はより低い可溶性と生体内代謝率および非痙攣誘発性という点で enflurane を改良したものである。Desflurane と sevoflurane は 1990 年代に臨床使用可能となった新しい揮発性吸入麻酔薬である[47]。Desflurane が isoflurane の  $\alpha$ -ethyl carbon 基の Cl を F に置換した構造類似体であるのに対し sevoflurane は同様の構造類似体を持たないが, desflurane と sevoflurane は構成するすべてのハロゲン元素が F である点が共通している。ハロゲン元素を Cl から F へ置換することで構造が安定し soda lime による分解に抵抗性を示すとともに[51], ハロゲン化に Br や Cl ではなく F を用いたこれらの吸入麻酔薬は血液に対する可溶性が低い特徴がある[51,52]。特に desflurane ではさらに組織溶解性が低く, 迅速な麻酔導入と正確な麻酔深度の調節および麻酔からの速やかな覚醒が可能となる。Desflurane は生体内での代謝率は 0.02 %程度[53]で代謝されにくく soda lime で

の変化を受けにくいものの[40], TFAが微量ながらも産生される[52].

Figure 2に吸入麻酔薬開発の歴史と開発の経緯で明らかになった化学的特徴を示す.



### 1. Physical

- Low molecular weight and non-polar structure produce low boiling point, high vapor pressure

### 2. Chemical

- Large number of hydrogen atoms increases flammability
- High fluorine content minimizes flammability
- $CF_2H$  moiety can liberate CO in reaction with dry soda-lime

### 3. Pharmacokinetics

- Fluorine content reduces solubility in blood and fat
- Hydrolysis of ethers is most rapid when the adjacent carbon atoms are not halogenated
- Hydrolysis produces a halogenated acetic acid and halogenated methanol
- Fluorine on the 1-carbon of methyl-ethyl-ethers can be liberated as  $F^-$

### 4. Adverse actions

- Chlorine and hydrogen content increases potency
- Fluorine content reduces potency

Figure 2. Structure-activity relationships for the volatile anesthetic agents

## Sevoflurane [chloromethyl 2, 2, 2,-trichloro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether]

は 1970 年代に開発された揮発性吸入麻酔薬であるが[54], 過去の揮発性吸入麻酔薬の欠点をなくす方向で進む新薬開発の方向に完全に逆行する生体内での高い代謝率 (約 3 %) と高い製造コスト, さらには研究デザインに問題のあるスタディにより毒性を指摘された経緯もあって[55], 開発元である米国では第 I 相試験以降の開発は中止された. それ以降臨床への応用を目指した開発は日本で続けられ[56], 現在日本では吸入全身麻酔の 90 % 以上の症例に sevoflurane が使用されるまでに至っている. Sevoflurane は isoflurane や desflurane に比べて気道刺激性が低く, 血液/ガス分配係数は 0.63 で亜酸化窒素の 0.47 に近く調節性に優れるため, 麻酔の導入で有利である[47,54,56]. 緩徐に吸入 sevoflurane 濃度を上げて行き 5~8 % まで濃度を高めていく緩徐導入や最初から 5~8 % の高濃度 sevoflurane を吸入させる急速導入のどちらでも使用可能であり, 静脈ルートが確保できない症例であっても麻酔導入できることから小児領域の麻酔では非常に好まれるが[57], 小児患者では覚醒後の興奮が見られることが多い[39]. ウサギ心筋を用いたモデルでは halothane, enflurane, isoflurane の心筋虚血保護作用が指摘されていたが[58], sevoflurane でも心筋細胞の ATP 感受性カリウムチャンネルを介した虚血に対するプレコンディショニング作用が認められ[59], 心筋 catecholamine 感受性亢進作用は吸入麻酔薬の中で最も低い[60-62]. Desflurane が 1.5 MAC で全吸気抵抗と気道抵抗を上昇させたのに対

し[63], sevoflurane は気管支拡張作用を持つため気管支喘息の患者にも使いやすい[64,65]. また enflurane より強い筋弛緩薬との相乗作用があり[47], 呼吸抑制作用は halothane よりも強い[66,67]. これは除脳イヌの延髄呼吸中枢に臨床濃度の sevoflurane を作用させた場合に halothane よりも強く運動ニューロン活動を抑制した *in vitro* の実験結果とも一致する[68,69]. Sevoflurane はエピソード記憶の抑制という点で有利な海馬シナプス可塑性の抑制作用を持ち[70-73], 低用量で情動記憶に関与する扁桃体を抑制する[74,75]. Sevoflurane での術中覚醒は非常に少ないとされる一方, 低濃度ではかえって記憶増強作用があるともいわれる[76]. Propofol と比較した場合, sevoflurane 麻酔での術後の疼痛が有意に強いという研究結果もあり[77], 低濃度での疼痛増強作用の可能性がある[78,79]. 生体内で代謝されて無機フッ素イオンを生じたり, 特に低流量において麻酔回路中の soda lime や baralyme で分解されやすく腎毒性を有する compound A [ $\text{CF}_2=\text{C}(\text{CF}_3)\text{-O-CH}_2\text{F}$ ]と呼ばれる vinyl ether を生成することが知られているが[80-86], halothane 肝炎の原因物質である TFA の産生はない[87]. Compound A の腎毒性に関しては論争が繰り広げられていたが, 現在では臨床的に問題となることはないとされている[82-86]. 揮発性麻酔薬全般において濃度依存的に脳血流を増やし頭蓋内圧を上昇させるが[88], 特に高濃度の sevoflurane による痙攣誘発性が指摘されており[39,47,89], 痙攣素因を有する患者や脳外科領域での使用には注意を要する.

## 2-2-2. 吸入麻酔薬の薬物動態

薬物動態学 (pharmacokinetics) とは、投与される薬物の用量と効果部位における濃度との関係であり、体内への吸収・分布・クリアランスの過程によって規定される。臨床的には麻酔薬の導入や覚醒の早さ、投与量の指標となるものである[90]。吸入麻酔薬を使用して全身麻酔を導入すると、体内の吸入麻酔薬の分布は麻酔薬の分圧勾配に従ってすすみ、麻酔導入開始から吸入麻酔薬の分圧は、麻酔器からの吸気 > 肺胞気 > 動脈血 > 脳内 の順に分圧が低下し、肺胞気と脳に分圧が等しくなったときに麻酔が平衡に達したと考えられる[91]。吸入麻酔薬の薬物動態を論じるのに終末呼気濃度をよく用いるのは、平衡状態にあれば肺胞と血液と脳に分圧は等しく、終末呼気がほとんど肺胞気で構成され、さらに気相においては気体の種類に関係なく分圧は分子数によって決定されるので、肺胞濃度の比較で麻酔薬間の脳での分圧を比較できるためである[44-46, 92,93]。肺胞内濃度の上昇速度が早ければ麻酔導入速度も早いいため、換気量が大きいほど肺胞内濃度は素早く上昇し、逆に心拍出量が増加したときは麻酔薬の脳以外の組織への移行が増え肺胞内濃度の上昇が遅れるために、導入は遅くなる。また、麻酔薬の血液溶解度(血液/ガス分配係数)が高いほど、肺胞内での一定の吸入麻酔薬の分圧を得るために血液中に溶け込んで飽和する麻酔薬の量が増えるため心拍出量の増加と同じ効果があり、導入は遅くなる。つまり、吸入麻酔薬は血液/ガス分配係数が低いほど血液に溶けにくく、



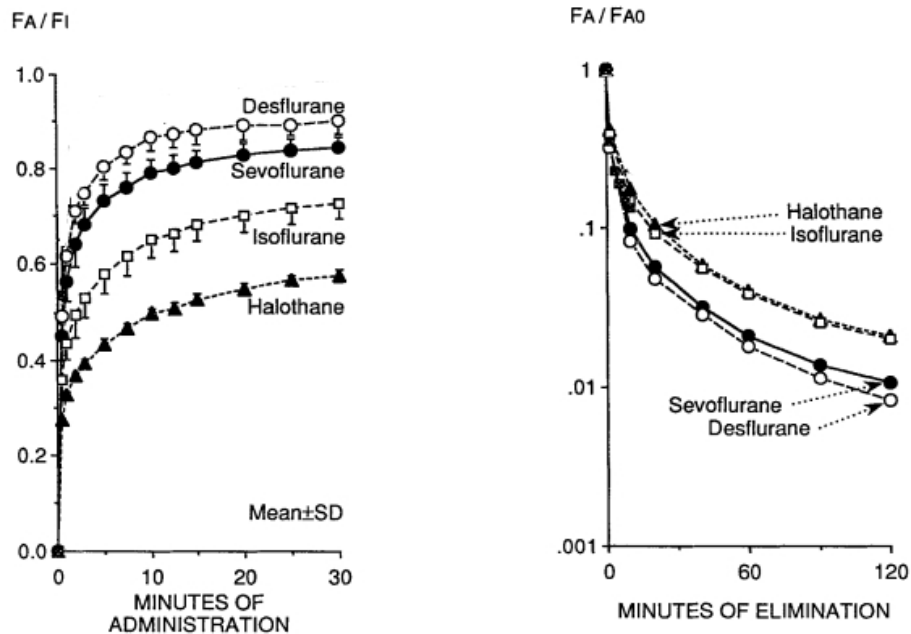
より速く肺胞と血液と脳において吸入麻酔薬が平衡に達し脳において麻酔に必要な分圧に到達する時間が短くなるため、麻酔効果発現がより速くなる[94-97]。Table 1 に主要な吸入麻酔薬の血液/ガス分配係数を示す。

**Table 1.** Partition coefficient values of various inhaled anesthetics

	Partition Coefficients		Vapor Pressure* at 20°C (mmHg)	MAC in 30-60- year-old patients (%)	% Anesthetic Taken up and Recovered as Anesthetic Metabolites
	Blood/Gas	Brain/Blood			
Desflurane	0.45	1.3	669	6.0	0.02
Sevoflurane	0.65	1.7	170	2.0	3.0
N <sub>2</sub> O	0.47	1.1	—	105	0.004
Isoflurane	1.4	1.6	240	1.15	0.2
Enflurane	1.8	1.3	172	2.0	2.4
Halothane	2.4	1.9	244	0.75	15-20

([46] Eger EI. New inhaled anesthetics. Anesthesiology 1994;80:906-22.)

**Desflurane, sevoflurane, isoflurane, halothane** を気管挿管したボラ  
ンティアに吸入させた時の肺胞濃度の上昇は、**desflurane > sevoflurane >**  
**isoflurane > halothane** の順番で早く、血液/ガス分配係数の小さい順と一致す  
る。血液/ガス分配係数が小さければ肺胞濃度の変化が早く、麻酔深度の調節  
性もよい。吸入麻酔薬の排出時の早さも吸入時と同様に麻酔薬投与中止からの  
肺胞濃度の下降の速さは **desflurane** が最も速く、**sevoflurane, isoflurane,**  
**halothane** の順に続く。すなわち、血液/ガス分配係数が小さければ肺胞濃度  
の下降が速く、脳内濃度も追隨することも確認されており麻酔深度は早く浅く  
なり、覚醒も早い[98]。Figure 3 に吸入麻酔薬の吸入開始後(左)と投与中止後  
の肺胞濃度の変化(右)を示す。

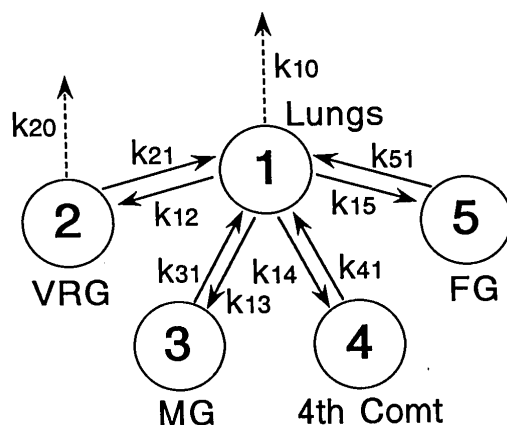


**Figure 3, left.** The pharmacokinetics of sevoflurane and isoflurane during their administration are defined as the ratio of end-tidal anesthetic concentration ( $F_A$ ) to inspired anesthetic concentration  $F_I$  (i.e.,  $F_A/F_I$ ) (mean  $\pm$  SD). Consistent with its relative blood/gas partition coefficient, the  $F_A/F_I$  of sevoflurane increases more rapidly than that of isoflurane or halothane but slower than that of desflurane.

**Figure 3, right.** Elimination of each anesthetic is defined as the ratio of end-tidal anesthetic concentration ( $F_A$ ) to the  $F_A$  immediately before the beginning of elimination ( $F_{A0}$ ). Over the 120-min period portrayed, the elimination of sevoflurane is faster than that of isoflurane by a factor of about 1.6 (note the logarithmic scale for the ordinate). The elimination rate of sevoflurane is slightly slower than that of desflurane, whereas the elimination rates of isoflurane and halothane are indistinguishable.

(modified from [98] Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, Weiskopf RB, Liu J, Laster M, Taheri S, Peterson NA. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1991;72:316-24.)

Yasuda らは体内の臓器を血流の分布に応じて、脳・心臓・肝臓・腎臓などの高血流量群 (VRG: vessel rich group), 骨格筋群 (MG: muscle group), 脂肪群 (FG: fat group), 靭帯・骨・軟骨などの低血流量群 (VPG: vessel poor group) ともう一つの未知の分画の5つの群に分け、吸入麻酔薬の体内分布を単純化したモデルで論じた[98-101]. 麻酔薬の吸入開始後に比較的短時間で飽和する VRG に続いて数時間後には MG も飽和し、その後は血流量が少ない上に脂肪/血液分配係数が大きい FG による摂取が長時間続く (figure 4)[53,98]. このため動脈血と中心静脈血の吸入麻酔薬の濃度差は長く存在することになり [16], 長時間の麻酔では血液溶解度の差が覚醒に与える影響が大きくなる [39,102].

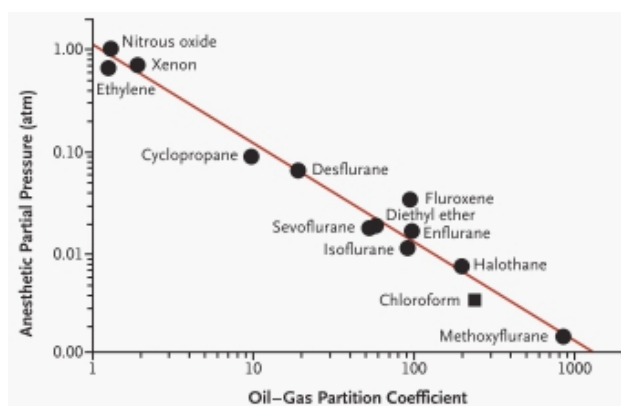


**Figure 4.** The 5-compartment model of the pharmacokinetics of sevoflurane. Compartments 1 to 5 represent the central compartment, the vessel-rich group (VRG), the muscle group (MG), the fourth compartment (fat adjacent to vessel-rich organs) and the fat group (FG), respectively.  $k_{12}$ ,  $k_{13}$ ,  $k_{14}$ ,  $k_{15}$  are the intercompartmental rate constants describing movement from the lungs to the other compartments;  $k_{21}$ ,  $k_{31}$ ,  $k_{41}$ ,  $k_{51}$  describe movement from the other compartments to the lungs;  $k_{10}$  and  $k_{20}$  are the elimination rate constants from the lungs and the VRG, respectively. ([98]Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, Weiskopf RB, Liu J, Laster M, Taheri S, Peterson NA. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1991;72:316-24.)

### 2-2-3. 吸入麻酔薬の作用機序

吸入麻酔薬はすべての人に同様な効果を発揮する[103]. 全身麻酔薬は脳にだけ作用して健忘や意識消失を始めとするすべての麻酔作用が発揮されると長い間考えられていた. 最近になって, 麻酔薬による疼痛刺激に対する体動抑制は脳レベルでの抑制によるものではなく主に脊髄レベルで引き起こされる運動ニューロンの抑制と侵害受容系の抑制が不動化の本態であること, さらに鎮静や意識消失は大脳皮質, 健忘は辺縁系への作用であることも明らかになったが, 細胞レベルでの麻酔薬の作用メカニズムは完全には解明されていない[28,34,103-108]. 1847年に Ernst von Bibra と Emil Harless は全身麻酔薬が脳細胞の脂質分画に溶け込んで脂質成分を追い出すことによって脳細胞の活動性を変化させて麻酔作用を発現するという全身麻酔の非特異的作用機序を初めて提唱し[109], Claude Bernard は構造的に相関性のない様々な物質が麻酔作用を有することに着目し, 麻酔作用は共通のメカニズムによって発揮されると考えた[110]. これらの説を基にして 1899年に Hans Horst Meyer は麻酔薬の力価がその脂溶性と関係していることを示す初めての実験結果を発表した. その後同様の理論が Overton からも発表され, 1901年に Meyer と Overton は全身麻酔薬分子の物理的性質と麻酔力価には強い相関関係があり, 各吸入麻酔薬の強さは脂溶性が高いほど強力であるとするリポイド説 (the Meyer-Overton rule) を提唱した[111-113]. 彼らは, 麻酔薬が疎水性の作用部位を持ち十分な量の麻酔

薬分子が疎水性の細胞脂質膜に溶解したときに非特異的に物理化学的作用を介してあらゆる臓器および組織細胞の生体膜に作用し、中枢神経系にも非特異的に作用して麻酔作用を引き起こすと考えた。その後 Eger らは吸入麻酔薬の力価の指標となる **minimum alveolar concentration (MAC)** という概念を提案したが[114,115]、吸入麻酔薬の **anesthetic potency (MAC)** と **olive oil: gas partition coefficient** の間には **Figure 5** に示されるように非常によい相関が認められる[105].

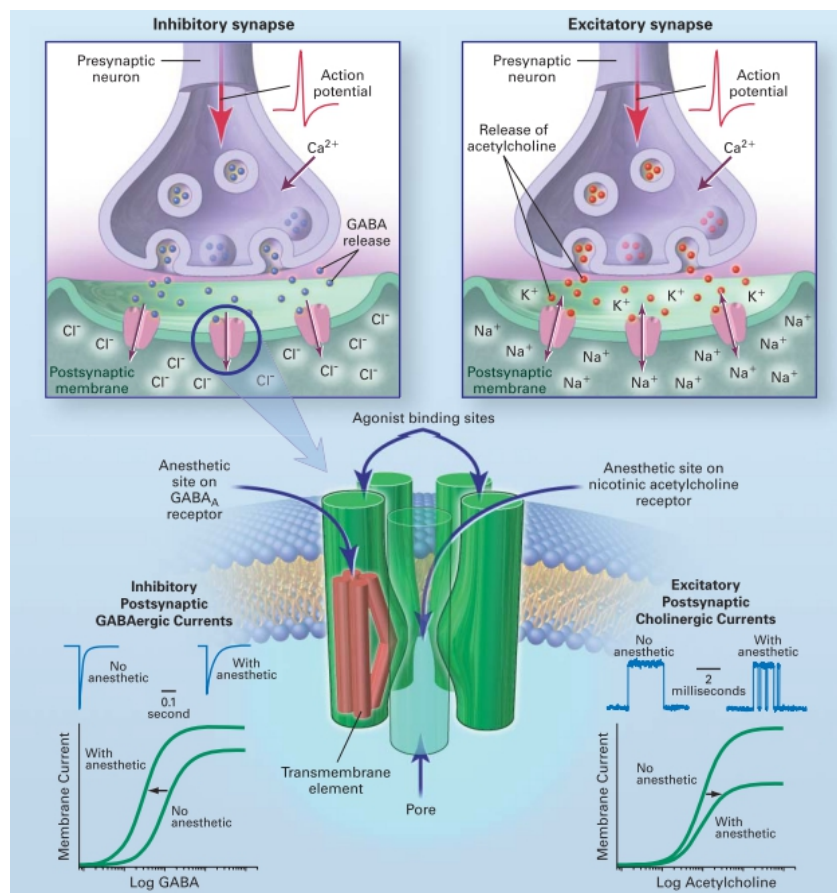


**Figure 5.** The Meyer-Overton correlation for inhaled anesthetics. The partial pressures of inhaled anesthetics required to prevent movement in response to a surgical incision in humans ~ that is, the median alveolar concentration (MAC), or MAC-immobility ~ is plotted against the olive oil - gas partition coefficient. Chloroform data are based on studies in animals. The strong ( $r = 0.99$ ) correlation of MAC-immobility with anesthetic partitioning between oil and gas phases, a measure of hydrophobicity, can be extended over a range of potencies of at least 100,000-fold by including other agents that are unsuitable for clinical use (e.g., nitrogen and thiomethoxyflurane). This correlation indicates that most anesthetics act at one or more hydrophobic sites. Although it works for most anesthetics, the Meyer-Overton rule fails to explain the lack of anesthetic potency of some related hydrophobic compounds. ([105] Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. N Engl J Med 2003;348:2110-24.)

これらの麻酔作用と脂質との関係を中心とした説は麻酔薬の光学的異性体やいわゆる非不動化物質 (nonimmobilizers) の存在[104,116], 炭素鎖の延長により脂溶性は保ちながらも突然麻酔作用が消失する麻酔作用のカットオフ現象 (long-chain alcohol cutt-off) などの矛盾点が明らかになった[117,118].

Franks と Lieb は, 臨床に用いる濃度の吸入麻酔では脂質膜の物性や構造にほとんど影響を与えないことを証明した[119]. また様々な麻酔薬が脂質成分を有さない蛋白酵素である蛍ルシフェラーゼを Meyer-Overton 法則に従う形で阻害することを報告し, タンパク質の部位が全身麻酔薬の作用に関与していることが推測された[120]. このことから Meyer-Overton 理論では麻酔の作用機序を完全に説明することはできず, 吸入麻酔薬のメカニズムの標的が脂質からタンパク質や channel/receptor へと大きく転換することになった[121,122]. 最近の研究では麻酔薬の分子的標的がシナプス伝導や神経細胞の興奮を調整するイオンチャンネルや神経伝達物質の受容体であることが明らかにされており, 全身麻酔薬が受容体と結合すると抑制系受容体機能の亢進や興奮性受容体機能の低下によって神経細胞が過分極を起こし神経活動を変化させる[123-127]. 臨床使用濃度の揮発性吸入麻酔薬に感受性のあるいくつかのイオンチャンネルには, cysteine loop スーパーファミリーである神経伝達物質受容体 (nicotinic acetylcholine, serotonin type 3, GABA<sub>A</sub>, glycine 受容体) と, N-methyl-d-aspartate (NMDA) や  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

(AMPA) で活性化される glutamate 受容体を含むが、中でも GABA<sub>A</sub> 受容体と glycine 受容体に対する麻酔薬の作用が最も注目されている (Figure 6)[39,103-106,108,128-133]. 意識の消失 (鎮静と健忘) と皮膚切開などの痛み刺激に対する反応 (MAC で表される不動化) はいわゆる「麻酔の深さ」という単一の尺度の線上にあるものではなく、全身麻酔薬によって引き起こされる全く別の現象である[129,134]. 揮発性吸入麻酔薬は脳内に存在する抑制性神経伝達系の GABA<sub>A</sub> 受容体において、GABA とその受容体である GABA<sub>A</sub> 受容体との親和性を増強させたり GABA<sub>A</sub> 受容体で調節される塩素イオンチャンネルのコンダクタンスを増大させることで、GABA<sub>A</sub> 受容体活動を亢進させて鎮静作用をもたらす[133]. Glycine も GABA と並ぶ代表的な抑制性神経伝達物質であるが主に脊髄と脳幹部に局在し、吸入麻酔薬の鎮痛・不動化作用は脊髄における主たる抑制性神経伝達系である glycine 受容体への作用を介している。GABA<sub>A</sub> 受容体はこの脊髄における不動化作用にはあまり関与していないと考えられている [135].



**Figure 6.** Anesthetic sites on ligand-gated ion channels. The central drawing depicts structural features of the homologous  $\gamma$ -aminobutyric acid type A ( $\text{GABA}_A$ ) receptor and nicotinic acetylcholine receptor. Agonist binding sites are thought to be formed at subunit interfaces in the extracellular portions of the receptors. In the upper left-hand panel,  $\text{GABA}_A$  receptors are inhibitory channels permeable to chloride anions. Their activation hyperpolarizes neurons, making the generation of action potentials less likely. In the lower left-hand panel, inhibitory postsynaptic currents activated by GABA are prolonged by anesthetics, resulting in supranormal chloride influx and reduced excitability. ([105] Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 2003;348:2110-24.)



#### 2-2-4. Sevoflurane 血中濃度測定法 (GC-Head Space Method)

GC-Head Space Method とは、試料をバイアルに封入し密封後一定温度で一定時間加温し、気相に追い出された揮発性成分を吸引して gas chromatography (GC) に注入して分離検出する分析手法であり [136-138]、液体試料を加温して気相に追い出された揮発成分の分析や、固体試料から発生する揮発性成分の測定に使用される。揮発し難い成分の分析には適さないが、(1) 揮発しやすい成分（沸点が低い成分）を高感度で分析できる、(2) 不揮発成分が GC に導入されないのでメンテナンスが容易、(3) 高沸点成分を含む液体試料の場合は直接注入よりも分析時間が短縮、といった特長がある。包装材、印刷物のような固体試料の場合は試料の内部にある成分をすべて気相に追い出すことが通常困難なので、ある温度で一定時間保温したときに発生する揮発分量を測定することになるため、試料の保温温度・保温時間は一定にする必要がある。ヘッドスペース法の分析手法の概念を下図に示す。バイアルに試料を封入しフッ素樹脂コートの子セプタムとアルミキャップで密封、バイアルを一定温度で一定時間保温し気相 (head space) をガスタイトシリンジ等で採取して GC に導入する (Figure 7)。

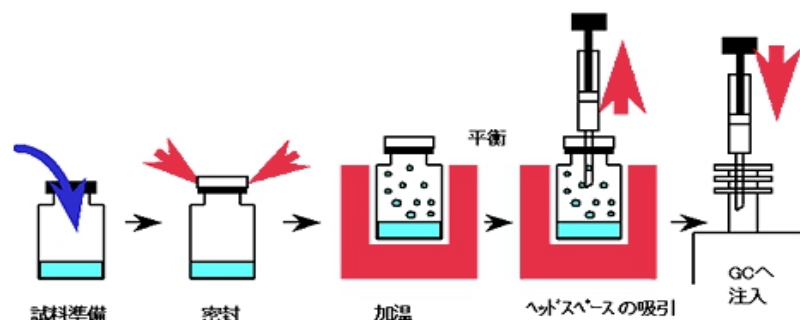


Figure 7. GC-Head Space Method

GC-Head Space Method による sevoflurane 血中濃度の測定では、20 ml バイアルに液体試料 5.5 ml を入れ 37 °C で気液平衡になったときの気相濃度を測定し、内標として isoflurane を用い気相中の sevoflurane と内標との比により定量する。検量線：5.5 mL 生理食塩水を入れた 20 mL ヘッドスペース測定用バイアル瓶に一定量の内標 (isoflurane) と検量線 sevoflurane を添加する。揮発性吸入麻酔薬の分配係数は生体マトリックス（血液・尿・ミルクなど）によって変わるが、希釈によって分配係数の絶対値も小さくなることを考えると、生体サンプルが充分量の生理的食塩水のような溶液で希釈された場合はこれらの違いを無視することができると考えられる。また、生理的食塩水で 10 倍に希釈された血液サンプルは冷蔵庫の中で少なくとも 3 週間、抗凝固性と安定性を保つことが出来る。相関係数 ( $r^2$ ) 0.9980 - 0.9994 および変動係数として 0.7 - 2.8 % の日差再現性の範囲で線形性範囲は 3 - 150  $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$  であった。測定バイ

アル調製のアウトラインを以下に示す。生理的食塩水 5 ml を入れた 20 ml ヘッドスペースのガラス瓶を隔壁キャップで密閉しておく。0.5 ml の全血血液サンプルを採取直後に注入して分析まで冷蔵庫で保存しておき、5  $\mu$ l の内部標準物質混合標準液 (isoflurane/ethanol solution) を microsyringe を使用してサンプルに添加して分析を行う。標準溶液は sevoflurane と isoflurane の標準溶液原液を使用して校正され、その後エタノールで希釈され適度な濃度に容量換算された。次に、生理的食塩水 5.5 ml を入れた 20 ml ヘッドスペースのガラス瓶に標準溶液原液 5  $\mu$ l を加えた (Figure 8).

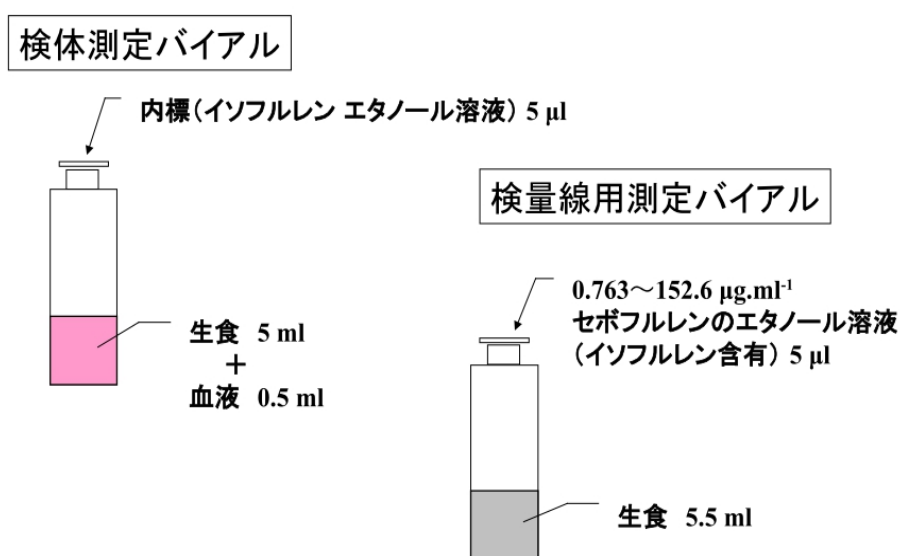
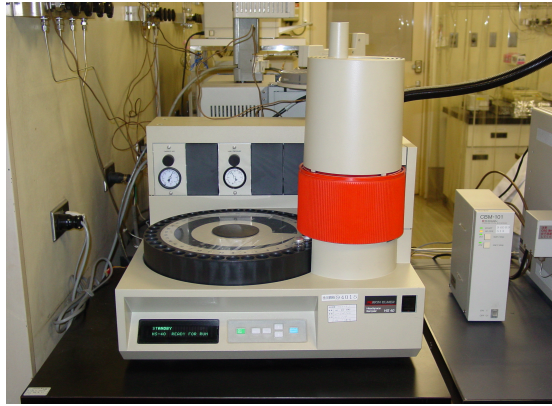


Figure 8. 検体測定バイアルと検量線測定バイアルの調製

ガスクロマトグラフィー・システムは、水素炎イオン化型検出器を備えた島津製作所 GC-17A (Shimadzu, Kyoto, Japan) とヘッドスペース・オートサンプラー (TurboMatrix HS40; Perkin-Elmer, MA, USA) で構成される。データ統合収集システムには GCsolution (version 2.31.00; Shimadzu) を用い、オーブン/注入口/検出器の温度は 60 / 120 / 120 °C でそれぞれセットされた。キャリア・ガス (He) のライン流量は  $24.4 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$  で、分離カラムはキャピラリーカラム (SUPELCOWAX10; 0.25 mm · 30 m, 4df 0.25lm; Sigma-Aldrich) を使用した。実際の定量は、測定で得られた sevoflurane のクロマトグラムにおける peak area を isoflurane のものと比較することで行った (Table 2, Figure 9 & 10).

**Table 2.** GC-Head Space Method の諸元

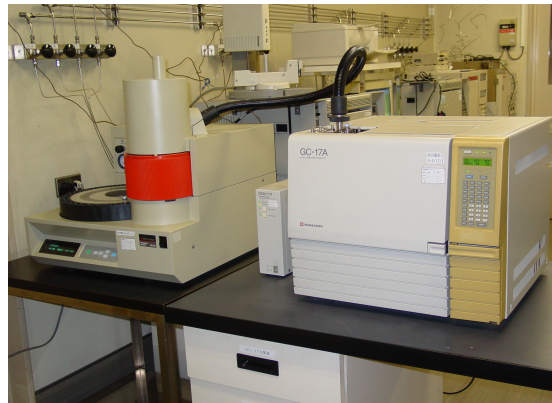
<b>Gas chromatography :</b>	<b>(株)島津製作所 GC-17A</b>
<b>カラム :</b>	<b>SUPELCOWAX10 (0.25 mm × 30 m, df;0.25 μm)</b>
<b>カラム線速度 :</b>	<b>24.4 cm.sec<sup>-1</sup> (He)</b>
<b>オープン温度 :</b>	<b>60 °C</b>
<b>注入口温度 :</b>	<b>120 °C</b>
<b>検出器温度 :</b>	<b>120 °C</b>
<b>スプリット比 :</b>	<b>30.5</b>
<b>検出器 :</b>	<b>水素炎イオン化検出器</b>
<b>レンジ :</b>	<b>100</b>
<b>注入方法 :</b>	<b>ヘッドスペースオートサンプラーによる注入</b>
<b>Head space autosampler :</b>	<b>パーキンエルマ社 TurboMatrix HS40</b>
<b>キャリアーガス :</b>	<b>He, 120 kPa</b>
<b>ヘッドスペースモード :</b>	<b>Constant</b>
<b>バイアルベンディング :</b>	<b>Off</b>
<b>サンプルシェーカー :</b>	<b>On</b>
<b>サンプル温度 :</b>	<b>37 °C</b>
<b>ニードル温度 :</b>	<b>100 °C</b>
<b>トランスファーチューブ温度 :</b>	<b>110 °C</b>
<b>サーモスタット時間 :</b>	<b>20 min</b>
<b>加圧時間 :</b>	<b>3 min</b>
<b>インジェクション時間 :</b>	<b>0.03 min</b>
<b>引上げ時間 :</b>	<b>1.5 min</b>



ヘッドスペースオートサンプラー HS-40



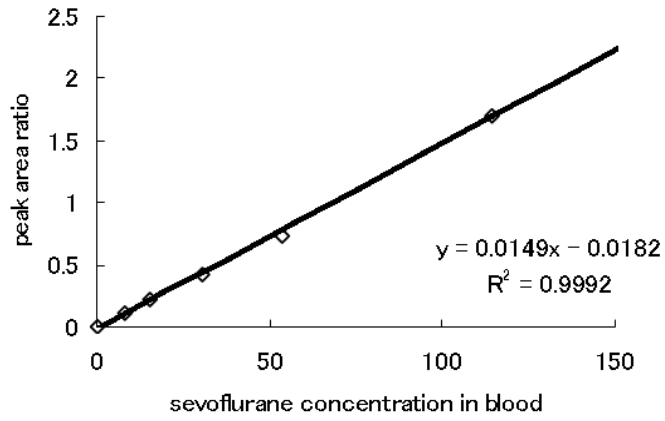
ガスクロマトグラフ GC-17A



HS-40 を接続した GC-17A

**Figure 9.** GC-Head Space Method 使用機材の構成 (丸石製薬中央研究所)

## 血中Sevoflurane濃度測定用検量線



## Gas chromatogramの一例

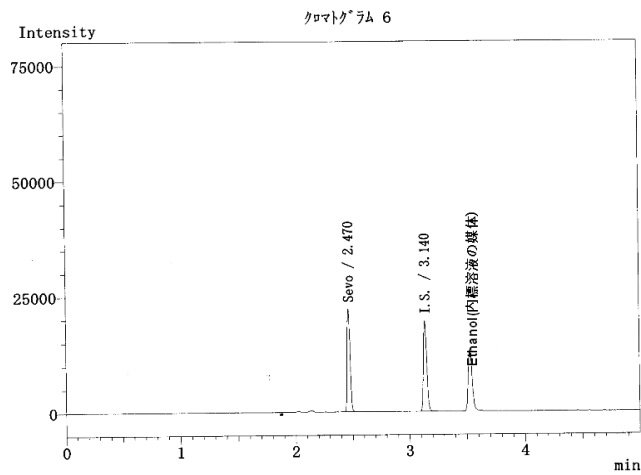


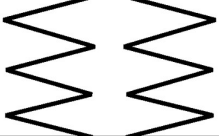
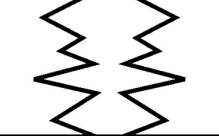

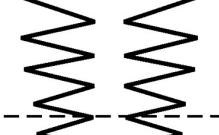
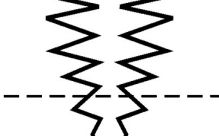
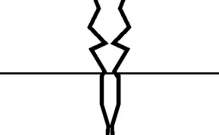

Figure 10. Sevoflurane 濃度検量線と gas chromatograph の一例

## 2-3. 術中覚醒記憶と entropy monitoring

### 2-3-1. 全身麻酔と術中覚醒記憶

全身麻酔の主要な3要素は①鎮静 ②鎮痛 ③不動化(筋弛緩)であり、全身麻酔のエンドポイント(目標)には上記の3要素に加えて自律神経反射の抑制やバイタルサインの維持があげられる[139]。エーテル麻酔の時代には単独の麻酔薬で麻酔のすべての要素を調節していたためエーテルの効果の程度という意味でいわゆる「麻酔深度」という概念が考え出され、1937年に Arthur Ernest Guedel (1883-1956) は臨床徴候によってエーテル麻酔深度を定義・分類して報告した[140]。彼は骨格筋緊張、呼吸パターン、眼徴候(瞳孔径・瞳孔反射)、眼瞼反射を指標に麻酔深度を4期に分類し、外科的麻酔期(第3期)をさらに4相に分類した。Guedel's signs の Stage 1 は意識の保たれた無痛状態という特徴がある。Stage 2 になると麻酔患者は意識を消失し、呼吸は不規則で譫妄状態から興奮状態となる。Stage 3 は外科的麻酔期と呼ばれ、呼吸パターンと筋肉の緊張度に応じてさらに4つに分類される。Stage 4 になると呼吸は抑制され、死に至る (Figure 11)。

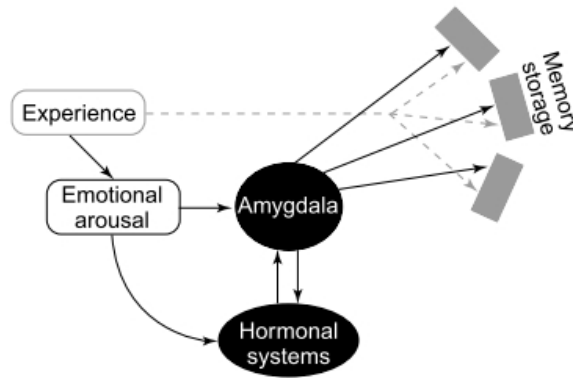


Stage	Muscle tone	Breathing	Eye movement
1 Analgesia	Normal		Slight
2 Excitement	Normal to markedly increased		Moderate
3 Surgical anaesthesia ↓	Slightly relaxed		Slight
	Moderately relaxed		None
	Markedly relaxed		None
	Markedly relaxed		None
4 Respiratory paralysis	Flaccid		None

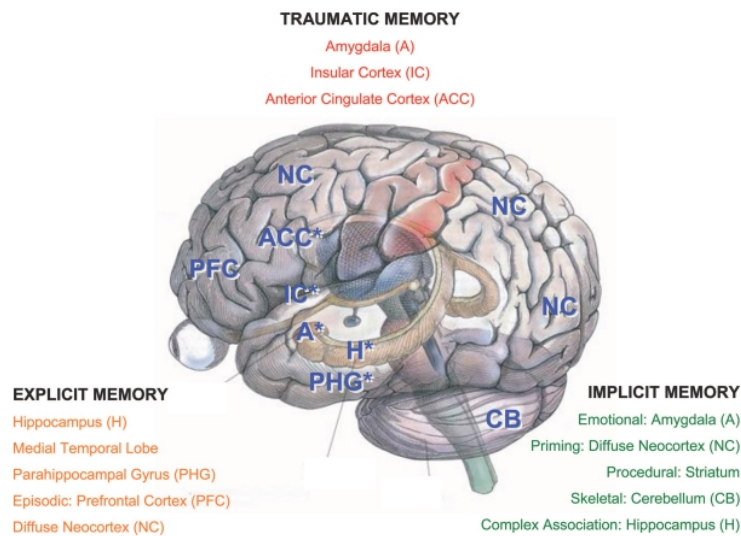
**Figure 11.** Guedel's signs for ether anaesthesia included muscle tone, breathing pattern and eye movements. Stage 1 was marked by analgesia and consciousness. In Stage 2, the patient became unconscious, breathing was erratic but delirium could occur, leading to an excitement phase. In Stage 3, surgical anaesthesia occurred, with four planes or levels describing increasing depth until breathing became weak. Stage 4 was marked by respiratory paralysis and death. ([34] Antognini JF, Carstens E. In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth* 2002;89:156-66.)

現在使用されている吸入麻酔薬の麻酔薬力価の最も良い指標は、皮膚切開を加えたときに50%の患者で体動を認めない最小肺泡濃度(MAC)であり、有害刺激(皮膚切開)を加えられた個体の50%が体動を起こさない大気圧下(1atm)での麻酔薬濃度と定義される[114,115]。すなわちMACが低いほど麻酔作用が強く、一般的に脂溶性が高いほどMACは低い[38,52,91,106]。吸入麻酔薬の濃度が高くなるにつれ、高次精神機能の低下、健忘、意識消失(MAC sleeping / MAC awake)、不動化(MAC), 交感神経反応消失(MAC BAR)などの効果が現れてくる[17,34,91,105,141]。ところが麻酔の複数のコンポーネントを別々の新しい麻酔薬で管理する現代のバランス麻酔の概念では、それら個々の「鎮静」「鎮痛」などの麻酔のコンポーネントごとに別個の「鎮静度」や「鎮痛度」などの尺度を考慮するようになっている[28,34]。現在のバランス麻酔では硬膜外・脊椎麻酔や麻薬を適切に使用してしっかりと鎮痛を行うことが多く、さらにremifentanilが使用できるようになったことで「鎮痛・鎮静・不動」といった麻酔の要素がより明確化されたバランス麻酔が可能となった。このためsevofluraneなどの揮発性吸入麻酔薬は麻酔の要素をすべてを有するにもかかわらず、今まで以上に「鎮静薬」としての役割にシフトしていくと思われる。この麻酔のコンポーネントの1つである鎮静(amnesia)には、「健忘」つまり手術中の記憶がないことも包含されている[28]。記憶とは新しい経験を脳内に保存し後になってその経験を意識や行動の中に再生する一連の機能を指すが、記憶

機能の過程では、① 記憶の基になる情報を脳内で何らかの形で符号化する過程(記銘) ② どこかの場所にその情報を蓄える過程(貯蔵) ③ 蓄えられた記憶情報を探して再生する過程(想起) がある[72,142-144]。鎮静に対立する概念は覚醒 (awareness) であり、一般に外界の情報を処理し物事が覚えられているという意味も含まれる。覚醒状態を評価する場合に記憶内容の想起能力が付加されるが、想起される記憶内容が具体的内容である場合を顕在記憶 (explicit memory) と呼び、ヒトでは言葉として表せることから陳述記憶 (declarative memory) あるいは宣言的記憶とも言われる。顕在記憶では、視覚・聴覚などを通じて得られたさまざまな情報が脳皮質連合野で処理され、さらに大脳側頭葉の海馬領域に情報が入りそこで符号化された記憶情報は再び大脳皮質に戻り大脳皮質連合野に蓄積されると考えられる。一方で記憶情報それ自体が意識の上には上らないものを潜在記憶 (implicit memory) あるいは手続き記憶 (procedure memory) といい、大脳皮質の運動前野・大脳基底核・小脳等運動の制御を行う部位の関与が推測されている[20,34,145]。また、記憶のうちでも特に恐怖や嫌悪のような感情と強く関連した顕在記憶の形成には扁桃体が重要な役割を果たしており、特に海馬体 (hippocampal formation) の活動に依存した記憶形成を調節している (Figure 12 & 13)。これは情動を伴わない学習による記憶形成のプロセスとは異なる[146,147]。



**Figure 12.** Hypothetical memory-modulatory mechanism for emotionally arousing events. Experiences can be stored in various brain regions with little or no involvement of either stress-hormone activation or the amygdaloid complex (AC). During periods of emotional arousal, stress hormone systems interact with the AC to modulate memory-storage processes occurring in other brain regions. ([147] Cahill L, McGaugh JL. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. Trends Neurosci 1998;21:294-9.)



**Figure 13.** Neuroanatomical regions associated with implicit, explicit, and traumatic memory formation. Some of the non-overlapping brain regions provide a conceptual framework for understanding why these various processes may be dissociable from one another. Given the complexity of memory systems, only primary areas of importance are demonstrated. \*a more medial structure. ([142] Mashour GA, Orser BA, Avidan MS. Intraoperative awareness: from neurobiology to clinical practice. Anesthesiology 2011;114:1218-33.)

特殊な意識下での手術麻酔を除き、我々麻酔科医は全身麻酔中の患者は手術中には意識が無く想起可能な記憶も残っていないとの前提に立っているが[148]、ASA (American society for anesthesiologists) task forceによると「手術中に意識があり、なおかつ手術中の出来事を記憶している」術中覚醒記憶 (intra-operative awareness) は 0.1 ~ 0.2 %程度の発生率であることが示されている[19,142,149-157]。術中覚醒の危険因子として、産科手術・心臓手術・外傷や挿管困難などの症例、筋弛緩剤の使用、麻酔方法としては完全静脈麻酔法が挙げられるが[142,150]、揮発性吸入麻酔薬不使用がオッズ比 3.33 と最もリスクが高く、女性、婦人科・産科手術に続いて、麻薬の使用(オッズ比 2.48)がその一つに挙がっている[151]。また、麻酔科医の多くは臨床徴候によって術中覚醒を認識できると考えているが、術中覚醒症例では高血圧 15 %、頻脈 7 %と典型的な浅麻酔の徴候が少なく、臨床的な症状だけでは術中覚醒の有無は判断できない[152]。術中覚醒は低い確率であるものの確実に発生しており、これら術中覚醒記憶は外傷後ストレス障害 (post-traumatic stress disorder: PTSD) を含めた精神的な後遺症を高率に引き起こす[153]。記憶の情報処理のアルゴリズムは完全に解明されておらず、術中覚醒記憶を完全に抑制する麻酔薬・方法はいまだ確立されていない[153-155]。術中覚醒を確実に識別できるモニターが存在しない現状で最も現実的で安全な術中覚醒防止方法は、麻酔器や回路のトラブル・シリンジポンプの設定ミスなどのヒューマンエラーの可能性

を最小限にし術中覚醒を起こしやすい症例を認識した上で、安全かつ十分量の麻酔薬に作用機所の異なる複数の麻酔薬を併用することである (Table 3)

[142,156,157].

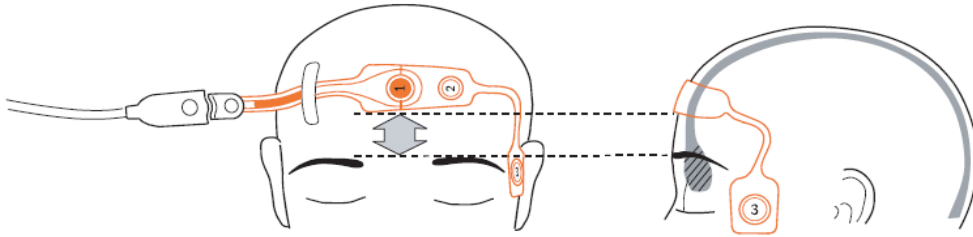
**Table 3.** Checklist for Preventing Awareness

- 
- ✓ Check all equipment, drugs, and dosages; ensure that drugs are clearly labeled and that infusions are running into veins.
  - ✓ Consider administering an amnesic premedication.
  - ✓ Avoid or minimize the administration of muscle relaxants. Use a peripheral nerve stimulator to guide minimal required dose.
  - ✓ Consider using the isolated forearm technique if intense paralysis is indicated.
  - ✓ Choose potent inhalation agents rather than total intravenous anesthesia, if possible.
  - ✓ Administer at least 0.5 to 0.7 minimum alveolar concentration (MAC) of the inhalation agent.
  - ✓ Set an alarm for a low anesthetic gas concentration.
  - ✓ Monitor anesthetic gas concentration during cardiopulmonary bypass from the bypass machine.
  - ✓ Consider alternative treatments for hypotension other than decreasing anesthetic concentration.
  - ✓ If it is thought that sufficient anesthesia cannot be administered because of concern about hemodynamic compromise, consider the administration of benzodiazepines or scopolamine for amnesia.
  - ✓ Supplement hypnotic agents with analgesic agents such as opioids or local anesthetics, which may help decrease the experience of pain in the event of awareness.
  - ✓ Consider using a brain monitor, such as a raw or processed electroencephalogram but do not try to minimize the anesthetic dose based on the brain monitor because there currently is insufficient evidence to support this practice.
  - ✓ Monitor the brain routinely if using total intravenous anesthesia.
  - ✓ Evaluate known risk factors for awareness, and if specific risk factors are identified consider increasing administered anesthetic concentration.
  - ✓ Redose intravenous anesthesia when delivery of inhalation anesthesia is difficult, such as during a long intubation attempt or during rigid bronchoscopy.
- 

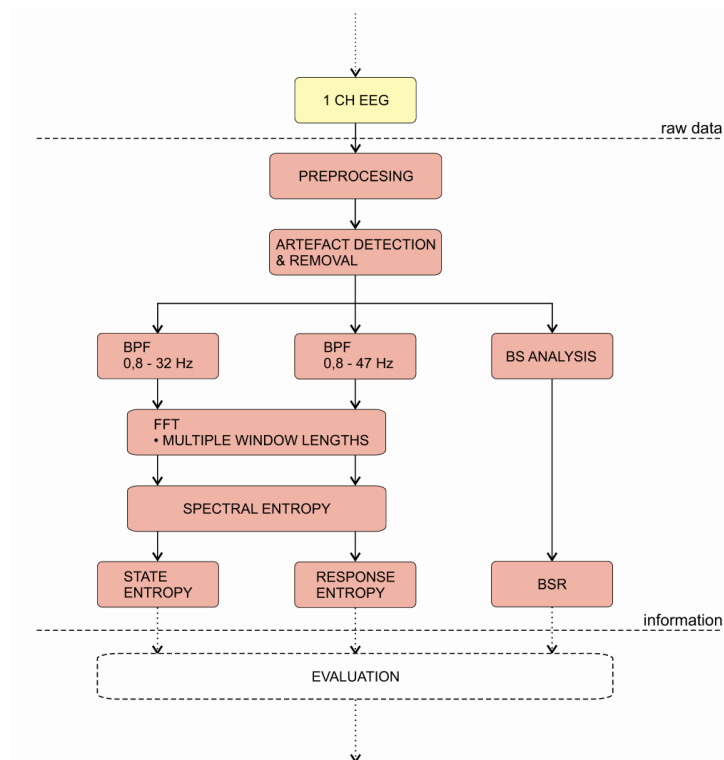
([142] Mashour GA, Orser BA, Avidan MS. Intraoperative awareness: from neurobiology to clinical practice. *Anesthesiology* 2011;114:1218-33.)

### 2-3-2. 麻酔深度モニター(エントロピー・モジュール)の測定原理

麻酔薬の中樞神経抑制作用を定量する目的で処理脳波モニターが開発され、主なものでは皮質脳波の波形解析を利用したモニターである BIS (bispectral index) モニターやエントロピー・モジュール (M-Entropy), 聴性誘発電位を利用した AEP (auditory evoked potential: AEP) モニターなどがいわゆる麻酔深度 (depth of anesthesia: DGA) モニターとして臨床使用されている [17,19,158-162]. BIS やエントロピーが大脳皮質の活動性の情報のみを評価の対象としているのに対して, AEP では皮質下を含めたより広範囲の中樞神経の抑制の程度を反映するとされる [17,158,160]. 皮質脳波処理モニターである BIS やエントロピーでは得られた脳波を解析し患者の鎮静度(麻酔薬の中樞神経への作用)を数字で表示することは共通であるが, BIS 値の算出法の詳細は公開されていない [158-160,162]. エントロピー・モジュールは 2003 年に Datex-Ohmeda 社より発売され, エントロピー・センサーは BIS モニター製造元であるアスペクト社で製造されており, 接触インピーダンスを低下させるためのセンサー部の小突起など BIS モニターの技術が活かされている (Figure 14). 解析の最初のステップである single channel EEG データのデジタル化に続いて pre-processing algorithms に従い処理され, デジタル化された脳波情報はノイズ感知・除去アルゴリズムにかけられる. 最終的にシグナルは 2 つの周波数帯域 (0.8 ~ 32 Hz and 0.8 ~ 47 Hz) に割り当てられる (Figure 15)[160-162].



**Figure 14.** エントロピー・センサー. 酒精綿などで皮膚を消毒し乾燥させて前頭部に配置する. 鼻上4cmの額の中心に①を, 目の角と髪が生え際のために③を貼付する. (GE Helthcare products information.)



**Figure 15.** Block diagram of the Entropy module algorithm. BS, burst suppression; BPF, band pass filter; BSR, burst suppression ratio; FFT, fast Fourier transform.

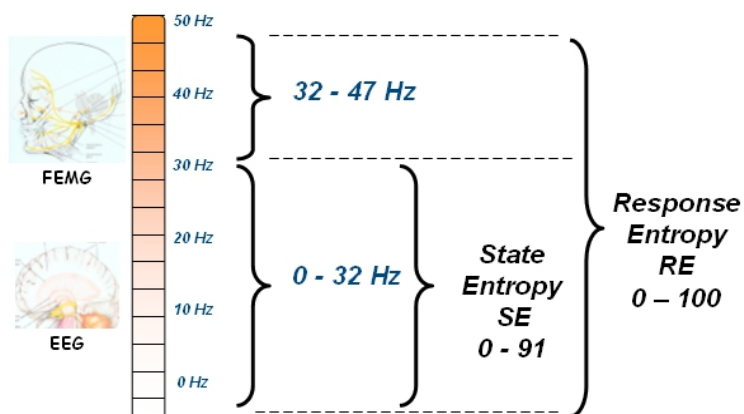
([160] Musizza B, Ribaric S. Monitoring the depth of anaesthesia. Sensors 2010;10:10896-935.)



エントロピーは信号の複雑性や非規則性などを定量する手段の1つで、**M-Entropy** で算出されるエントロピーで脳波信号の規則性を定量している。単純な正弦波の場合スペクトラル・ピークは単一でありスペクトラル・エントロピー値は0と定義され、雑音信号ではスペクトラル・エントロピー値は最大となり、この場合には1と定義される。したがって麻酔薬濃度の上昇により麻酔が深くなり脳波信号の規則性が増加すると、スペクトラル・エントロピー値が1から0に近づく。一方で麻酔薬の作用により **burst suppression** や平坦脳波が生じた場合には規則性の定量が役に立たないため、**burst suppression ratio (BSR)** が利用される[161]。M-Entropy で表示されるエントロピーは **state entropy (SE)** と **response entropy (RE)** の2種類で、SEは0.8~32 Hz、REは0.8~47 Hzの周波数帯域の脳波信号から値が算出される[163-165]。すなわち、REでは脳波信号に筋電活動が含まれるのに対し、SEではほぼ脳波信号のみを表す周波数帯域となる (Figure 16)。RE・SEともに全身麻酔中に推奨されている値の範囲は40~55で、この範囲ではREとSEは同等の値を表示する。しかし、鎮痛レベルを侵害刺激強度が上回ると両者の関係は変化し、疼痛が生じることで筋電活動としての $\gamma$ 領域の周波数帯域(32Hz~)の活動亢進を認める[166-169]。特にエントロピーセンサーを装着する部位である顔面の筋肉は他の領域よりも筋弛緩薬に対する感受性が低いことから[170]、外科的侵襲などに対する不十分な鎮痛によってRE値が上昇しSE値との解離が生じる事がある。

具体的には RE 値と SE 値の差が 5 よりも大きい場合には不十分な鎮痛を表す可能性があり，特に 10 以上の場合には要注意とされる[171]。RE 値，SE 値を算出するために必要な脳波信号の長さ (time window) はそれぞれ 1.92 ~ 15.36 秒，15 ~ 60 秒と異なっており，RE・SE とともにその時点の周波数により適切な time window が自動的に選択されるように設定されている[161]。

## State Entropy と Response Entropy



### Entropy Range Guidelines\*

100	Fully awake and responsive
60	Clinically meaningful anesthesia,
40	low probability of consciousness.
0	Suppression of cortical electrical activity

**Figure 16.** Entropy range guideline

### 2-3-3. 麻酔深度モニターの臨床応用

麻酔用中枢神経モニターの理想は意識の有無を明確に判別し、鎮静の深さを定量できることである[159]。麻酔薬の脳への作用を間接的に評価できるという意味で脳波モニターは非常に有用であり、実際にエントロピー・モジュールを適切に使用した麻酔においては propofol や sevoflurane の消費量を減少させ覚醒までの時間も短くなり[172-174]、心臓バイパス手術の際には陽性変力薬の必要量も減少する事が報告されている[175]。麻酔深度モニターの正確性の指標として PK 値があり[106,176]、麻酔状態を確実に把握できる場合 (100:0) の PK 値を 1 とし偶然以上の弁別能力のない場合 (50:50) を 0.5 とすると、現在使用されている BIS モニターやエントロピー・モジュールなどの麻酔深度モニターの PK 値はだいたい 0.75 から 0.9 の間にあり、現時点では術中覚醒の確実なモニターは存在しない[17,159,160,176]。つまり現状の DGA モニターは麻酔深度を予測する上で十分に正確ではあるものの術中覚醒を完全に予測することはできず、また術中覚醒記憶を完全に抑制する麻酔薬・方法もいまだ確立されていない[142,153-155,157-159]。当初は BIS の使用により術中覚醒の頻度が劇的に減ると予想されたが、BIS を指標とした麻酔を行う群 ( $40 < \text{BIS} < 60$ ) と MAC を指標とした麻酔を行う群 ( $0.7 < \text{age-adjusted MAC} < 1.3$ ) に無作為に割り付けた研究では、術中覚醒の発生率における BIS モニタリングの優位性は再現されなかった[156]。M-Entropy では BIS と同様脳波信号へ明らかなアーチフ

アクトが混入すると SE 値・RE 値ともに表示が消えるが、M-Entropyの方が電気メスの脳波信号への干渉が少なく[161,177]、BISと比較しても脳死患者における値が0を示す割合がM-Entropyの方が有意に高いことから[178]、アーチファクトを含む脳波信号の探知能力が優れていると考えられている。

Sevoflurane濃度とSEまたはBISとの相関を検討すると、呼気終末 sevoflurane濃度が1.5%以下の時にはBISの相関係数の方が大きかったが、1.5%より高い時にはSEの方が相関性が高いことが明らかになった[179]。M-Entropyの欠点としてSE・REともに値が1秒毎に更新されその度に値の変動が大きくなりうるため、ある1点の値をもってRE値・SE値を評価することは困難である。

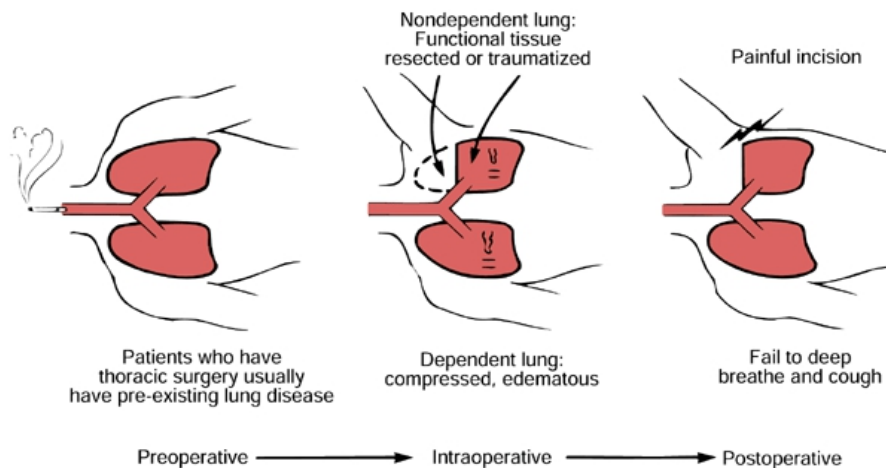
また、麻酔下にある個体間でも sevoflurane濃度や propofol濃度において与えるRE値・SE値の変動も大きいため、値の絶対値だけではなく同一症例におけるRE値・SE値の推移(トレンド)を評価することが重要である[180,181]。

## 2-4. 分離肺換気と胸部手術麻酔

### 2-4-1. 胸部手術と術後肺機能障害

胸部手術の中でも肺手術を受ける症例では喫煙者の頻度が高く，気道の繊毛運動低下や喀痰の増加に伴って周術期の肺合併症を来しやすい状態にある。併存する COPD などの基礎疾患によって肺予備能は低下しているが，上側患側肺 (non-dependent lung) では手術操作によって健常部位が損傷されたり患部を含む一部あるいは大部分の肺実質が切除されたりする上に，下側健側肺 (dependent lung) では腹部臓器からの圧迫によって残気量の減少が起こる。術後は手術部位の創痛によって深呼吸が困難になると同時に，咳による喀痰排泄能力が障害されるため，無気肺や肺炎などの肺合併症を起こしやすくなる

(Figure 17)[182].



**Figure 17.** There are preoperative, intraoperative, and postoperative reasons why thoracic surgery impairs postoperative lung function. ([182] Benumof JL. Anesthesia for thoracic surgery, 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1994.)

## 2-4-2. 分離肺換気に必要な呼吸器系の解剖

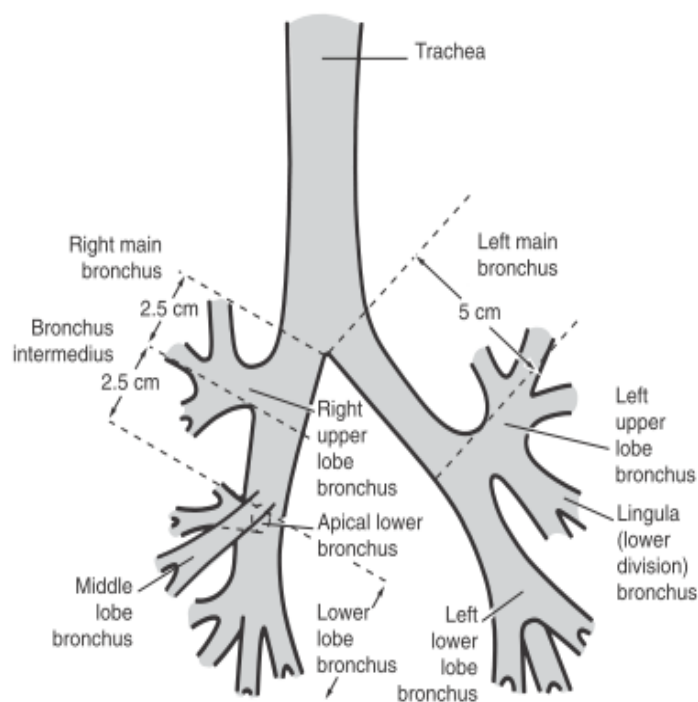
分離肺換気 (ILV: Independent Lung Ventilation) とは、左右の肺のどちらかを換気したり別々の換気様式にしたりする肺換気様式である。一側肺の出血や肺炎、分泌物過多などに対して対側の肺を保護したり、肺切除術や食道全摘術などの麻酔管理で片肺を虚脱させる場合に行われる (Table 4)[182-185].

Table 4. 分離肺換気の臨床適応

Need	Indication	Examples
Absolute	Unilateral lung isolation	Infection and massive hemorrhage
	Unilateral ventilation control	Fistula, tracheobronchial surgery or disruption, large lung parenchymal mass, and life-threatening unilateral lung disease
	Unilateral pulmonary lavage	Treatment for alveolar proteinosis
Relative	Surgical exposure (high priority)	Thoracoscopy, mediastinal exposure, thoracic aortic aneurysm surgery, pneumonectomy and upper lobectomy
	Surgical exposure (low priority)	Segmentectomy, middle and lower lobectomy, esophageal surgery, minimal invasive cardiac surgery, trans-myocardial revascularization, and thoracic spine surgery
	Status post-cardiopulmonary bypass	Following removal of unilateral pulmonary emboli
	Unilateral lung disease	Severe hypoxemia related to lung pathology

([185] Wilson WC, Benumof JL. Anesthesia for thoracic surgery. In: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia, 6 th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.)

成人の気管の長さは12～13 cm であり直径は男性で平均19 mm, 女性で16 mm 程度である。右肺は上葉 (B1, 2, 3)・中葉 (B4, 5)・下葉 (B6, 7, 8, 9, 10) の3葉に分かれており, 左肺は上葉 (B1+2, 3, 4, 5)・下葉 (B6, 8, 9, 10) の2葉に分かれている[186-188]。気管分岐部での分岐の角度は右が25度に対し左が45度程度であるため, 気管内チューブを深く進めると多くの場合右気管支に先端が進入する。Figure 18 に気管気管支の解剖を示す[189]。

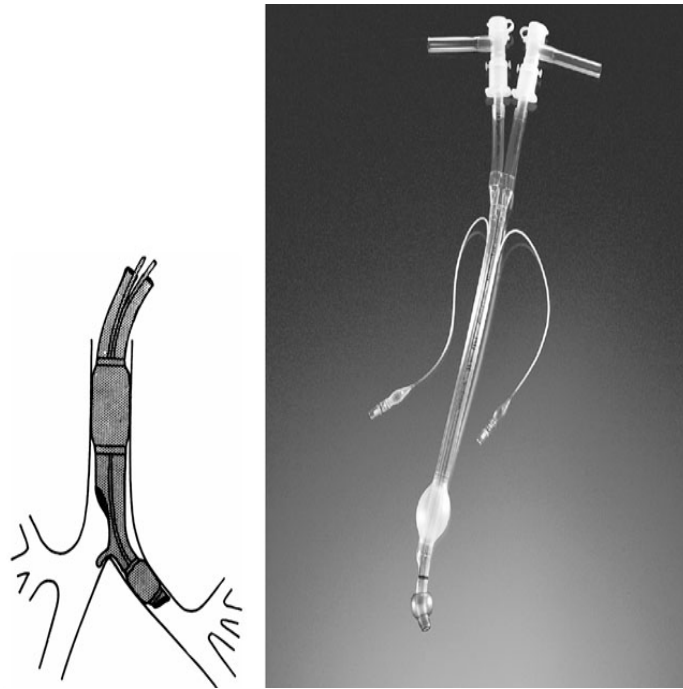


**Figure 18.** Anatomy of the tracheobronchial tree. The right upper lobe orifice occurs a shorter distance after the carina than the left upper lobe orifice.

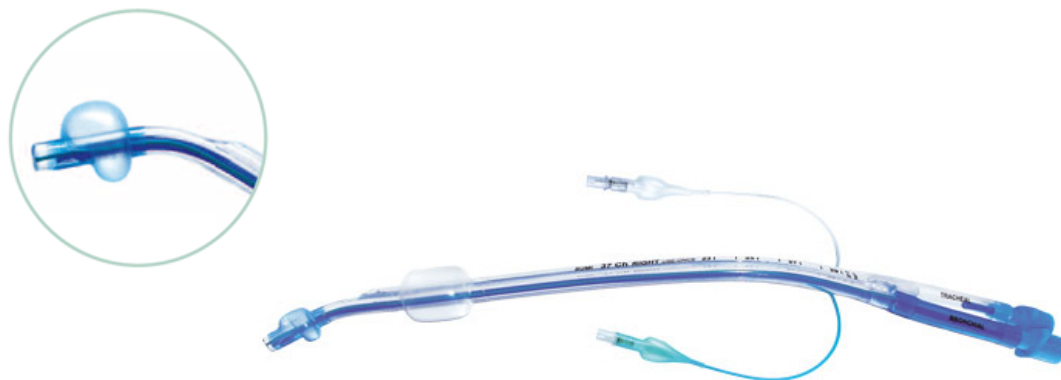
([189] Gothard J, Kelleher A. Essentials of Cardiac and thoracic anaesthesia. Oxford, Butterworth Heinemann, 1999.)

分離肺換気は、気道管理において通常は気管内に留置するチューブを気管支に留置したり、非換気側の主気管支を拡張収縮可能なバルーンなどにより閉塞することにより行われるが[190]、1931年に Gale と Waters が通常の気管チューブを主気管支に挿入して胸部手術を行ったのが最初の報告である[191]。1936年には Magill がバルーン付き吸引カテーテルを手術側の気管支に挿入しバルーンを拡張して閉塞し、手術を行った[3,192]。Carlens は1949年にゴム製の複胴式気管支カテーテルを用いた分離肺換気症例を報告し、今日のダブルルーメンチューブ (DLT: double lumen tube) の原型となっている[3,193]。今回の臨床研究で使用した左主気管支挿入用 DLT (Broncho-cath™, Covidien, Japan) を Figure 19 に示す。左上葉気管支へ移行する左上幹は気管分岐部から3~5 cm に位置するのに対して、右上葉気管支へ移行する右上幹は気管分岐部から1~2 cm であるため、右主気管支挿入用 DLT では右上葉への換気を妨げないようにカフの形状に特徴があるが (Figure 20)、留置範囲の安全域が狭いため気管支チューブのカフ位置異常によって容易に右上葉の換気が損なわれる。そのため分離肺換気が必要な症例では左主気管支挿入用チューブを使用することが多いが、左主気管支近位内腔における腫瘍や狭窄などの病変の存在や管外性病変による圧排による気管-左気管支分岐角の変化などによって左主気管支チューブの円滑な挿入・安定した固定が困難な場合は、右主気管支挿入用チューブの使用が必要となる[194-198]。





**Figure 19.** 左主気管支挿入用 DLT  
 (Broncho-Cath® endobronchial tube, Specialty endotracheal airways, Covidien products information.)

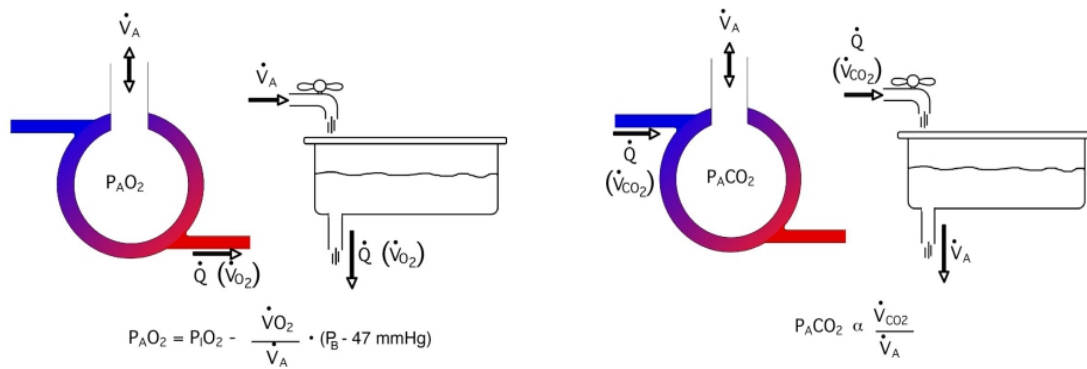


**Figure 20.** 右主気管支挿入用 DLT  
 (Double lumen bronchial tube-right sided, Bronchial tubes, Our products, Sumi® medical devices manufacturer.)

DLTには2つの彎曲があり、**bronchial lumen**の先端は主気管支に陥入しやすいように適切に彎曲している。左主気管支挿入用 DLT の場合、挿入時は左側に位置する **bronchial lumen** の彎曲を上に向けて、**bronchial lumen** が声門に位置した時点でスタイレットを抜去する。DLT を反時計周りに 90°回転させながらチューブを進めることで、**bronchial lumen** が左主気管支に陥入できる。右主気管支挿入用 DLT であれば左主気管支挿入用とは逆に時計回りに 90°回転させてチューブを進行させることになる。DLT は外径が 41・39・37・35・32・28・26 Fr の 7 種類があり (ルーメン内径がそれぞれ約 6.5・6.0・5.5・5.0・4.5・4.0 mm), 28 Fr と 26 Fr は左主気管支挿入用のみで右主気管支挿入用がない[199]。成人男性には一般に 39~37 Fr, 成人女性には 37~32 Fr を選択する。12~15 歳レベルの小児には 32 Fr, 10~12 歳は 28 Fr, 8~10 歳は 26 Fr を目安とした DLT を選択するが、25 kg 以下の 10 歳以下の小児や乳児に対してはユニベントチューブ®やブロッカーを用いた分離肺換気が考慮される [200,201]。

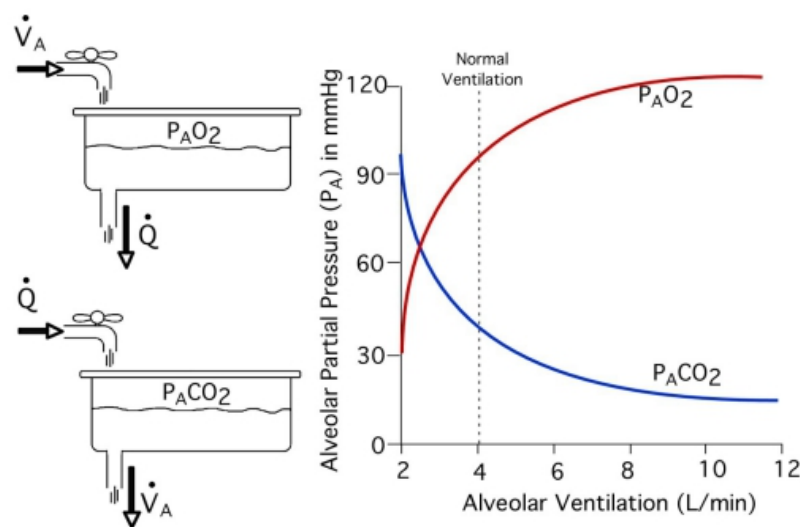
### 2-4-3. 分離肺換気と体位が換気血流比に与える影響

肺における血液の酸素化と二酸化炭素 ( $\text{CO}_2$ ) の排出は、換気 ( $\dot{V}_A$ ) と血流 ( $\dot{Q}$ ) の適正なバランスの上に成り立っている[202,203]。酸素 ( $\text{O}_2$ ) を含む空気を肺胞に運び込む換気 ( $\dot{V}_A$ ) を蛇口からバスタブに注がれる水流、肺血流 ( $\dot{Q}$ ) に乗って運び出される  $\text{O}_2$  をバスタブの排水溝から流れ出る水流に例えると、肺胞の酸素分圧 ( $P_{\text{A}}\text{O}_2$ ) はバスタブの水位で表す事ができる。蛇口からバスタブに流れ込む水量 ( $\dot{V}_A$ ) が排水管から流れ出る水量 ( $\dot{Q}$ ) より多ければ水位 ( $P_{\text{A}}\text{O}_2$ ) は上昇するし、排水管から流れ出る水量の方が多ければ水位 ( $P_{\text{A}}\text{O}_2$ ) が低下することになる (Figure 21, left)。一方肺胞の二酸化炭素分圧 ( $P_{\text{A}}\text{CO}_2$ ) も蛇口から流れ込み配水管から流れ出るバスタブの水位で表されるが、 $\text{CO}_2$  は肺血流によって運ばれて換気により持ち去られるため、 $\text{O}_2$  の場合とは換気と血流との関係が逆になる。すなわち排水管から流れ出る水量 ( $\dot{V}_A$ ) が蛇口からバスタブに流れ込む水量 ( $\dot{Q}$ ) より多ければ水位 ( $P_{\text{A}}\text{CO}_2$ ) は低下し、バスタブに蛇口から流れ込む水量の方が多ければ水位 ( $P_{\text{A}}\text{CO}_2$ ) が上昇する (Figure 21, right)。  $P_{\text{A}}\text{O}_2$  と  $P_{\text{A}}\text{CO}_2$  は肺胞換気量 ( $\dot{V}_A$ ) に対して逆相関の関係があり、  $P_{\text{A}}\text{CO}_2 < 40 \text{ mmHg}$  の過換気では  $P_{\text{A}}\text{O}_2$  が増加し、  $P_{\text{A}}\text{CO}_2 > 40 \text{ mmHg}$  の低換気では  $P_{\text{A}}\text{O}_2$  が低下し低酸素血症となる (Figure 22)[203]。



**Figure 21, left.** Bathtub analogy for demonstrating the relationships between  $\dot{V}_A$ ,  $\dot{V}_{O_2}$ , and the local  $P_{AO_2}$ . Note that the spigot represents ventilation for  $O_2$ .  $P_{iO_2}$ , inspired  $PO_2$ .

**Figure 21, right.** Bathtub analogy for demonstrating the relationships between  $\dot{V}_A$ ,  $\dot{V}_{CO_2}$ , and the local  $P_{ACO_2}$ . Note that the drain represents ventilation for  $CO_2$ . ([203] Glenn RW. Teaching ventilation/perfusion relationships in the lung. *Adv Physiol Educ* 2008;32:192-5.)



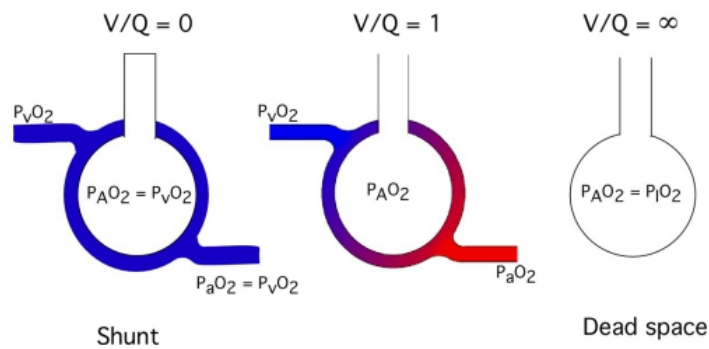
**Figure 22.**  $P_{AO_2}$  and  $P_{ACO_2}$  are inversely related due to the converse effects of ventilation. Hyperventilation ( $P_{ACO_2} < 40$  mmHg) results in increased  $P_{AO_2}$  and decreased  $P_{ACO_2}$ . Hypoventilation ( $P_{ACO_2} > 40$  mmHg) causes decreased  $P_{AO_2}$  and hypoxemia. ([203] Glenn RW. Teaching ventilation/perfusion relationships in the lung. *Adv Physiol Educ* 2008;32:192-5.)

換気血流比不均衡 ( $\dot{V}_A / \dot{Q}$  inequality or  $\dot{V}_A / \dot{Q}$  mismatch) は全体の肺換気量に対する総肺血流量の変化ではなく、肺全体における局所的な換気と血流の不均衡状態を指すものであり、肺におけるガス交換に影響を及ぼす。高度の肺気腫により肺毛細血管床が破壊されたような場合は血流に対して相対的に換気が多くなり (high  $\dot{V}_A / \dot{Q}$ )、二酸化炭素ガス交換への影響が出てくる。換気はあるが血流が無い肺胞部位を死腔 (dead space) と呼び、このガス交換に関わらない換気を死腔換気と呼ぶ。末梢の気道の閉塞が顕著な気管支炎を合併したような COPD 肺では換気が不十分な部位で相対的に血流量が多くなる (low  $\dot{V}_A / \dot{Q}$ )。特に心拍出量のうち、右心系から送られる混合静脈血が換気している肺胞に関与しないまま左心系に還流する血流をシャント (intrapulmonary shunt = non-ventilated or zero  $\dot{V}_A / \dot{Q}$  pulmonary perfusion) と呼ぶ (Figure 23)。肺疾患で換気血流比不均衡が低い  $\dot{V}_A / \dot{Q}$  領域が増加したり分離肺換気などで肺シャント血流が増加すると酸素分圧への影響が大きくなる (Figure 24)。体血流 ( $\dot{Q}_T$ ) に対するシャント量 ( $\dot{Q}_S$ ) の割合を肺内シャント率といい、

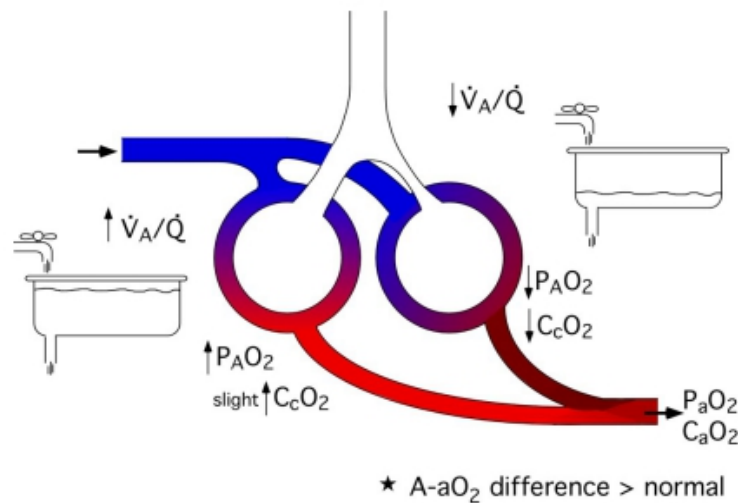
$$\dot{Q}_S / \dot{Q}_T = (C_cO_2 - C_aO_2) / (C_cO_2 - C_vO_2)$$

( $C_cO_2$ : End capillary  $O_2$  content,  $C_aO_2$ : Arterial  $O_2$  content,  $C_vO_2$ : Mixed Venous  $O_2$  content)

で表され、通常は生理的シャントである Thebesian veins や気管支の血流を反映して 5 %未満である [203]。



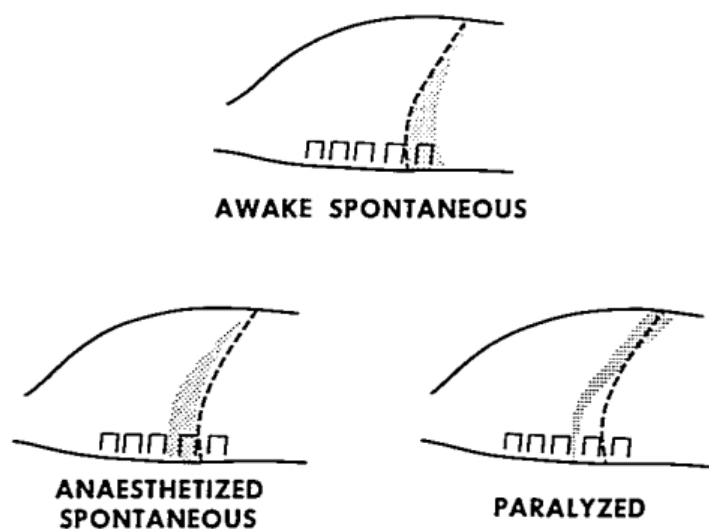
**Figure 23.** Three different lung regions with ventilation-to-perfusion ratios ( $V/Q$  ratios) of 0 (left), 1 (middle), and  $\infty$  (right). The expected  $PO_2$  are shown for each region.  $P_vO_2$ , venous  $PO_2$ . ([203] Glenn RW. Teaching ventilation/perfusion relationships in the lung. *Adv Physiol Educ* 2008;32:192-5.)



**Figure 24.** Distribution of lung regions with different  $V/Q$  ratios throughout the normal lung. Most of the lung has regions with  $V/Q$  ratios near 1.0. Shunt ( $V/Q = 0$ ) and dead space ( $V/Q = \infty$ ) represent the ends of the distribution.  $C_cO_2$ , capillary  $O_2$  content;  $C_aO_2$ , arterial  $O_2$  content. ([203] Glenn RW. Teaching ventilation/perfusion relationships in the lung. *Adv Physiol Educ* 2008;32:192-5.)

自発呼吸では吸気時に胸腔内が陰圧になることで肺循環が補助されるため広範囲により多くの血液を灌流させることが可能で、**dependent lung**に優先的に送気されるためより効率のよい換気が行われる。人工呼吸による陽圧換気を行うと肺血流量を低下させると同時に肺内の血流の多い領域 (**dependent lung**) にあまり空気が送られず、結果的に血流の少ない部分に換気が集中してしまう現象が見られ、それによって換気血流不均衡が悪化する傾向がある。

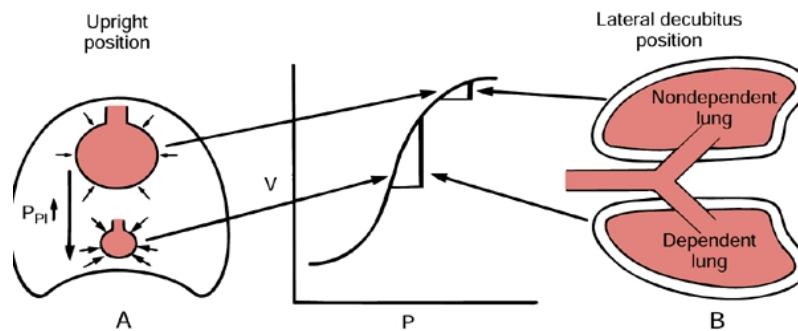
筋弛緩が効いた状態では **dependent lung** の底側横隔膜の動きが悪くなり無気肺を作りやすく、換気血流比不均衡はさらに拡大する (Figure 25)[204].



**Figure 25.** Diaphragm position and displacement during tidal breathing in supine subject. Dashed line = control functional residual capacity position of the diaphragm. Stippled area represents diaphragmatic excursion during tidal breathing. ([204] Froese AB, Brian AC. Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology* 1974;41:242-55.)

胸部手術の際は側臥位 (Lateral decubitus position: LDP) とすることが多いが、覚醒状態で自発呼吸をしている場合に立位から LDP に変化したときの換気と肺血流の変化を考える。まず立位と同様に LDP でも胸腔内圧 (Ppl) の重力勾配が生じているため、下側肺 (dependent lung) では胸腔内圧が最も高く肺胞の容積は最も小さい。この下側肺の小さな肺胞は圧-容量曲線の急峻な傾きの上であり、緩やかな圧-容量曲線上にある上側肺の肺胞と比較すると換気による胸腔圧の変化によって大きな容量変化をきたす。つまり肺全体の換気量の中での多くの部分を占めることになる (Figure 26)。したがって通常の立位や仰臥位では左肺より右肺のほうが換気量が大きいが、覚醒状態にある自発呼吸下の患者が LDP に体位変換した場合は下側の肺 (dependent lung) では換気量が増加し、左右どちら側を下にしても下側肺の方が上側肺よりも換気量が大きくなる [205]。さらに LDP では下側の横隔膜ドームはより頭側に押しやられて横隔膜ドームのカーブが急峻となっているため flat な上側の横隔膜ドームよりも効率的に収縮することができる。そもそも重力の影響で下側の肺血流は増加しているので下側肺での換気量の増大に対して有利に働くため、両肺間での換気血流比の分布に大きな違いが出ることは無いが、とはいえ下側肺での肺血流の増加は換気量の増加を上回るため、上側肺よりも換気血流比は低下することになる [185]。





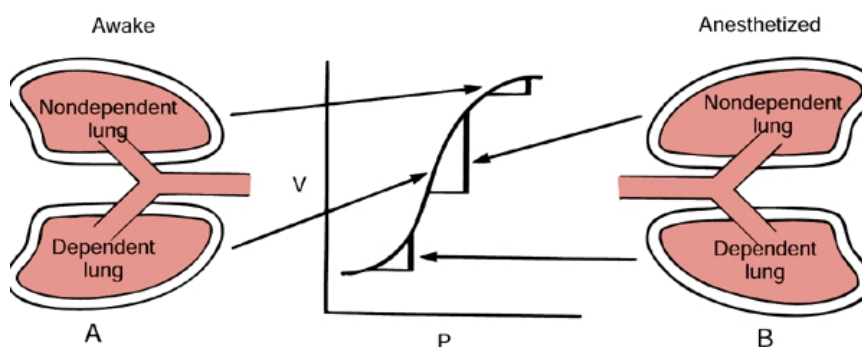
**Figure 26.** Awake, closed chest distribution of ventilation

**(A)** Pleural pressure ( $P_{pl}$ ) in the awake upright patient is most positive in the dependent portion of the lung, and alveoli in this region are therefore most compressed and have the least volume. Pleural pressure is least positive (most negative) at the apex of the lung, and alveoli in this region are therefore least compressed and have the largest volume. When these regional differences in alveolar volume are translated over to a regional transpulmonary pressure-alveolar volume curve, the small dependent alveoli are on a steep (large-slope) portion of the curve, and the large non-dependent alveoli are on a flat (small-slope) portion of the curve. In this diagram regional slope equals regional compliance. Thus, for a given and equal change in transpulmonary pressure, the dependent part of the lung receives a much larger share of the tidal volume than the nondependent part of the lung.

**(B)** In the lateral decubitus position gravity also causes pleural pressure gradients and therefore similarly affects the distribution of ventilation. The dependent lung lies on a relatively steep portion and the non-dependent lung lies on a relatively flat portion of the pressure-volume curve. Thus, in the lateral decubitus position the dependent lung receives the majority of the tidal ventilation. V, alveolar volume; P, transpulmonary pressure. ([182] Benumof JL. Anesthesia for thoracic surgery, 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1994.)

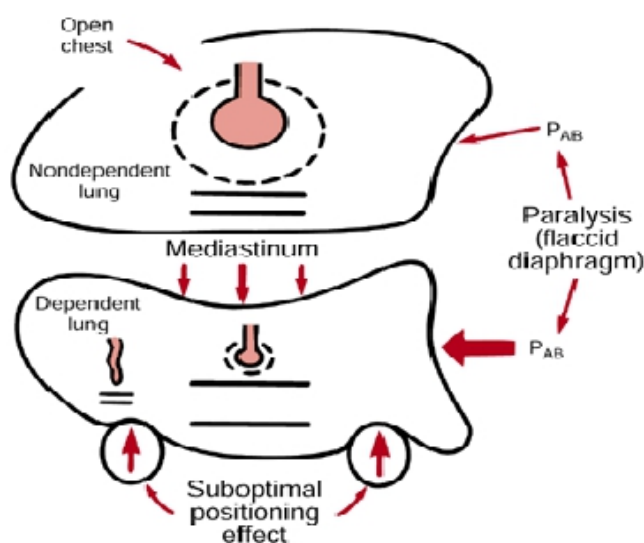
LDP 下に覚醒状態にある患者と麻酔状態で自発呼吸をしているの患者では上側肺と下側肺の間での肺血流分布には大きな差は認められない。ところが換気量に関して言えば、LDP 下の覚醒した患者に麻酔を導入すると下側肺の換気量が減少し上側肺で増加する。この non-dependent lung と dependent lung の間で起こる換気量の相対的な変化にはいくつかの原因がある[206,207]。最初の理由として、麻酔の導入に伴う両肺での有効残気量 (functional residual capacity: FRC) の減少があげられる。覚醒時に上側肺と下側肺はそれぞれ圧-容量曲線上の異なる所にあるが、麻酔の導入によって両方の肺で FRC が減少するとそれぞれが圧-容量曲線上のより低い部分に移動するが、当初傾きの急峻な部位の圧-容量曲線上にあった dependent lung はそれより下方の緩やかな傾きの曲線上に移動し、non-dependent lung は上方の傾きの緩やかな圧-容量曲線上から急峻な傾きの曲線上に移動する。このことは麻酔の導入によって下側肺の換気が低下し、上側肺の換気が増加することを意味する (Figure 27)。2 番目の原因としては、横隔膜ドームが腹腔内臓器によって頭側に押しやられてカーブが急峻となることで効率的に収縮できていたのが、麻酔薬による筋弛緩作用の影響で収縮力が低下する事にある[208,209]。3 番目の原因として、縦隔が下側肺にのしかかり下側肺の拡張を物理的に阻害すると同時に FRC を減少させる。4 番目の原因として、腹腔内容物の重みが横隔膜を頭側に押し上げ下側肺の拡張を物理的に妨げると同時に下側肺の FRC を減少させる。横隔膜を

介した腹腔内臓器の重力が最も伝わるのは、仰臥位では背側の肺であり LDP では下側の肺になる。覚醒状態で自発呼吸をしている患者では、呼吸運動をしている横隔膜の張力によって腹腔内臓器による重力に拮抗するとともに、下側肺で横隔膜の動きが最大となり上側で最小となる。すなわち肺血流の多い部位が最も換気を受ける代わりに肺血流の少ない部位の換気が減少するという好ましい状況となる。筋弛緩状態で陽圧換気下に置かれると、弛緩した横隔膜の受動的な動きは non-dependent area で最も大きく、腹腔内圧の影響を受けやすい dependent area で最も小さくなる。つまり最も肺血流が減少している non-dependent lung が最大の換気を受け、肺血流を最も受け取る dependent lung の換気量が最も少なくなり、換気血流不均衡が増大する[204].



**Figure 27.** Schematic summary of ventilation-perfusion relationships in the anesthetized patient in the lateral decubitus position who has an open chest and is paralyzed and suboptimally positioned. ([182] Benumof JL. Anesthesia for thoracic surgery, 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1994.)

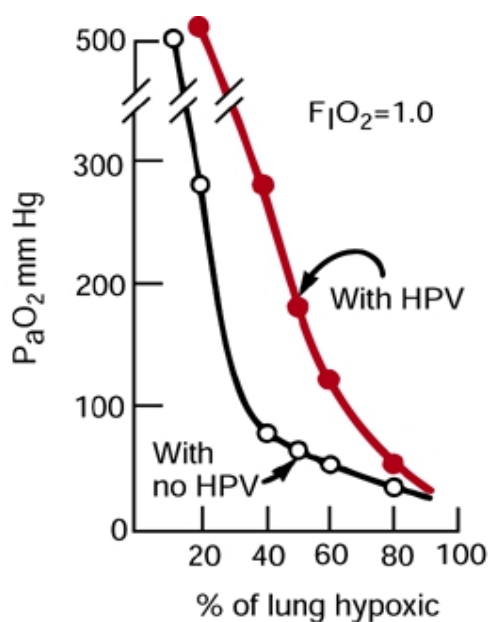
分離肺換気を開始していない胸部手術患者では、肺血流の分布は重力の作用によって規定されるが、開胸と筋弛緩によって上側肺の換気は良好に保たれる一方、麻酔の影響や縦隔・腹部臓器による圧迫、不適切なポジショニングによって下側肺の容量が減少し換気量は低下している (Figure 28)。さらに基礎疾患に伴う気道の繊毛運動の低下や高い吸入酸素分圧による吸収性の無気肺によっても下側肺の容積はますます減少する[210]。このような両肺換気では換気血流不均衡の指標である **alveolar-arterial oxygen tension difference (Aa-DO<sub>2</sub>)** の拡大を認め、低酸素血症を来たす可能性がある。



**Figure 28.** Schematic summary of ventilation-perfusion relationships in the anesthetized patient in the lateral decubitus position who has an open chest and is paralyzed and suboptimally positioned. The nondependent lung is well ventilated (as indicated by the large dashed lines) but poorly perfused (small perfusion vessel); the dependent lung is poorly ventilated (small dashed lines) but well perfused (large perfusion vessel). In addition, the dependent lung may also develop an atelectatic shunt compartment (indicated on the left side of the lower lung) because of the circumferential compression of this lung.  $P_{AB}$ , pressure of the abdominal contents. ([182] Benumof JL. Anesthesia for thoracic surgery, 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1994.)

#### 2-4-4. 低酸素性肺血管収縮反応と麻酔薬

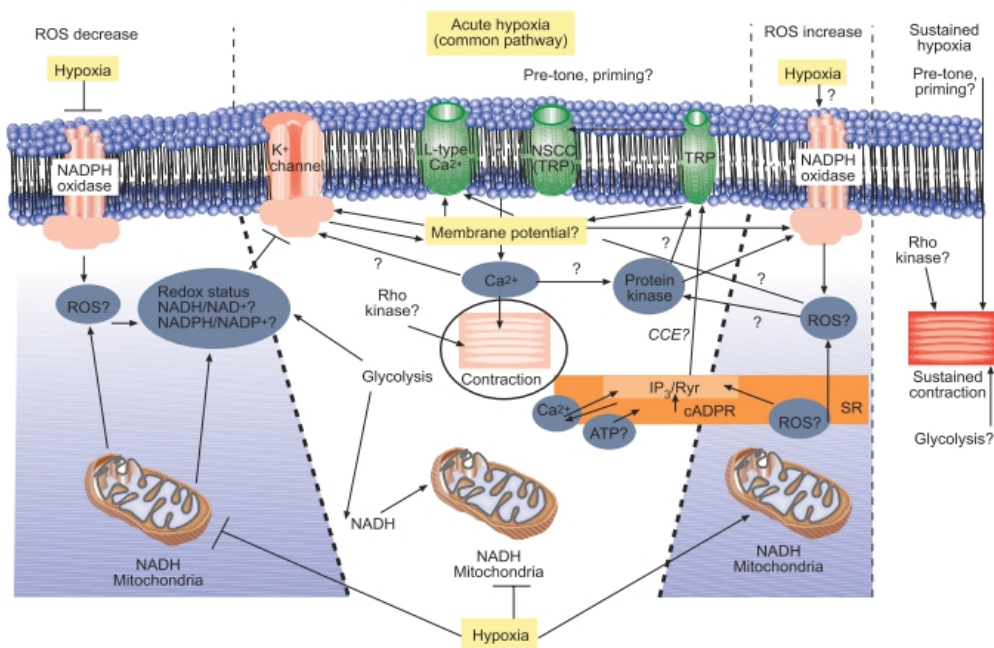
換気血流比不均衡は低酸素血症の主な原因であり、生体内には動脈血の酸素化を維持するために換気血流比を調節する機構が存在する[211-218]。窒息状態において肺動脈圧が上昇する現象が1894年に最初に報告されたが[213]、これを低酸素性肺血管収縮 (HPV: hypoxic pulmonary vasoconstriction) と呼ぶ。HPVは低酸素状態にある肺胞への肺血流を減少させることにより生体が自動的に換気血流不均衡を是正するもので、非換気側の肺血流を減少させることによって  $\text{PaO}_2$  の低下を軽減させる (Figure 29)[214]。



**Figure 29.** Effect of hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) on  $\text{PaO}_2$ . As the amount of lung that is made hypoxic is increased (x axis), the arterial oxygen tension ( $\text{PaO}_2$ ) decreases (y axis). In the range of 30 to 70 percent of hypoxic lung, the normal expected amount of HPV increases  $\text{PaO}_2$  from arrhythmogenic levels to much higher and safer levels. ([214] Marshall BE, Marshall C. Continuity of response to hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 1980;59:189.)

肺胞内の低酸素に対して起こる HPV 反応に最も寄与するのが毛細血管前の抵抗動脈で、反応の強さは肺動脈径に反比例する[219]。HPV の詳細なメカニズムは現時点では解明されていないが、HPV は化学的除交感神経後や手術による頸動脈や大動脈の神経切除、両側頸部迷走神経切除術後にも保たれ[220]、さらには両肺移植後でも HPV は影響を受けなかったことから[214]、HPV 自体は神経・内分泌的機序を介さない局所的な現象であると考えられる。HPV 反応は血管のみを取り出しても起こることから血管自体にその機構が備わっていることが示唆されており、現在のところ低酸素刺激による活性酸素種 (ROS: reactive oxygen species) を介した  $Ca^{2+}$  チャンネルの関与が示唆されている (Figure 30)[216]。肺胞酸素分圧 ( $PAO_2$ ) が 80 ~ 90 mm Hg 程度から HPV は起こり始め、それ以下では低酸素の程度に比例して HPV 反応が増強する。 $PAO_2$  60 mm Hg では肺血管抵抗は 20 % 上昇し、さらに 45 mm Hg 前後になると肺血管抵抗は 50 % 上昇するが、 $PAO_2$  が 5 mm Hg 以下の無酸素に近い状況では HPV はかえって減弱する。混合静脈血酸素分圧が低くても肺胞内の酸素分圧が正常に保たれている場合には HPV は惹起されないが、気道内や肺胞内の酸素分圧の低下に対しては反応する[221]。HPV は揮発性吸入麻酔薬を含め術中使用される薬剤や様々な要因により影響を受けることが知られている。揮発性吸入麻酔薬 (isoflurane, sevoflurane) は HPV を抑制し静脈麻酔薬 (propofol, thiopental, thiamyral) は HPV に影響しないとする研究結果もあれば[8,222,223],

静脈麻酔薬も揮発性麻酔薬も HPV に影響を与えないとの研究結果もあり議論は続いているが[224,225], 各種の血管拡張薬は HPV を抑制することにより結果として酸素化を悪化させることは一致している[214-216].



**Figure 30.** Pathways involved in hypoxic pulmonary vasoconstriction. Acute hypoxia results in an increase of intracellular calcium in pulmonary arterial smooth muscle cells and thus contraction. This increase in calcium is achieved by inflow of extracellular calcium through plasmalemmal calcium channels and release of intracellularly stored calcium. Hypoxic effects could be mediated or modulated by a decrease (left side) or increase (right side) of reactive oxygen species (ROS). NADPH, reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NSCC, nonspecific cation channels; TRP, transient receptor potential; NADH, reduced nicotinamide adenine dinucleotide; NAD, nicotinamide adenine dinucleotide; NADP, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; CCE, capacitative calcium entry; ATP, adenosine triphosphate; IP<sub>3</sub>, inositol triphosphate; cADPR, cyclic ADP-ribose; SR, sarcoplasmic reticulum. ([216] Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT, Ghofrani HA, Gudermann T, Schulz R, Seeger W, Grimminger F, Weissmann N. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. Eur Respir J 2008;32:1639-51.)

## 第3章. 分離肺換気中の動脈血液中 sevoflurane 濃度の変化に関する解析

### 3-1. 序論

分離肺換気が必要な症例で麻酔維持を揮発性吸入麻酔薬で行なった場合、一側肺換気 (OLV) を導入した直後に体動や脈拍数・血圧の上昇など麻酔深度が浅い事を示唆する徴候を認めることがある。揮発性吸入麻酔薬 sevoflurane による全身麻酔施行下に OLV を行い、OLV に伴って生じる肺シャント血流の増加が動脈血中 sevoflurane 濃度に与える影響を観察した。

### 3-2. 方法

医療法人財団明理会春日部中央総合病院 (埼玉県春日部市緑町 5-9-4) において右肺腫瘍に対して開胸右下葉切除術を予定された 62 才女性 (43 kg / 152 cm) より文書による informed consent (informed consent form) を得た後、研究対象とした。対象からの除外基準として日常生活に支障をきたすような心疾患・肺疾患の既往を有するものとしたが、当該患者は ASA PS-I (American society of anesthesiologists physical status-I) であり除外基準に該当しなかった。手術当日の朝、患者は鎮静剤などの術前投薬を受けずに手術室に入室し、通常のモニター類 (心電図電極、非観血的血圧測定用カフ、パルスオキシメータ



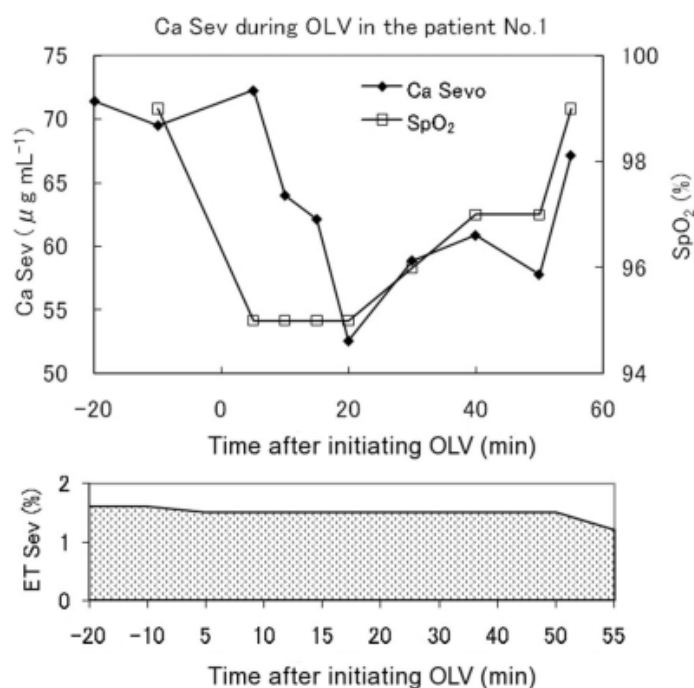
一)を装着した。観血的血圧測定およびデータ測定用血液採取ラインとして左橈骨動脈にカテーテルを留置し、右前腕に留置したIVルートから時間あたり8 - 10 mL.kg<sup>-1</sup>の乳酸リンゲル液の投与を開始した。胸椎第7・8椎間から挿入・留置した硬膜外カテーテルよりテストドーズとして0.3 % ropivacaine を2 mL 注入し、麻酔効果の発現が認められないことを確認した。患者が純酸素を毎分10 L.min<sup>-1</sup>流したフェースマスク下で2分間の自発呼吸を行った後に、fentanyl 1 µg.kg<sup>-1</sup>と propofol 1.5 mg.kg<sup>-1</sup>で麻酔導入した。筋弛緩は臭化ベクロニウム 0.1 mg.kg<sup>-1</sup>を投与し、35 Fr 左気管支用ダブルルーメンチューブ (Broncho-cath, Covidien Japan, Tokyo, Japan) を気管に挿入し、先端を左気管支まで進めて留置した。聴診と気管支鏡を用いて挿管した気管支チューブの位置が正しいことを確認した。導入後の全身麻酔の維持は sevoflurane の気化器設定を2 %とし、酸素を2 L.min<sup>-1</sup>と空気を3 L.min<sup>-1</sup>で流して吸入酸素濃度を50 %とした混合気を使用した。人工呼吸器の換気モードは volume-controlled mode とし、呼気終末気道陽圧は用いなかった。手術開始前に呼気終末CO<sub>2</sub>分圧の値を動脈血CO<sub>2</sub>分圧にて補正し、動脈血CO<sub>2</sub>分圧を40 ± 5 mm Hg に保つように呼気終末CO<sub>2</sub>分圧モニター (Multigas unit AG920R, Nihonkhoden, Tokyo, Japan) の値を参考にしながら調節を行った。両肺換気中では一回換気量8 - 9 mL.kg<sup>-1</sup>、呼吸回数は10 min<sup>-1</sup>、OLV中では一回換気量9 - 10 mL.kg<sup>-1</sup>、呼吸回数は12 - 14 min<sup>-1</sup>の範囲で陽圧換気を行った。左側臥位とし直ちに左側のOLVを

開始し、OLV 中は非換気側の気管支チューブを大気に開放した。Sevoflurane 投与開始から OLV 開始まで 50 分であったので、sevoflurane の肺胞分圧と効果部位である脳での分圧が平衡に達するには十分な時間であったと考えられる [25]。Sevoflurane 濃度測定用の検体採取は sevoflurane 投与開始から 30 分後 (OLV 開始 20 分前)、40 分後 (OLV 開始 10 分前)、55・60・65・70 分後 (それぞれ OLV 開始後 5・10・15・20 分後) と 80・90・100 分後 (それぞれ OLV 開始後 30・40・50 分後)、105 分後 (OLV 終了 5 分後) に行った。血液中 sevoflurane 濃度測定は GC-Head Space Method で行い、丸石製薬中央研究所に検体を送付して測定を依頼した。

### 3-3. 結果

吸入酸素濃度  $FiO_2 = 0.5$  で一定のまま一側肺換気を開始すると  $SpO_2$  の値は速やかに低下を認めしたが、動脈血中 sevoflurane 濃度は OLV 導入直後の測定で導入直前と同程度の濃度を示した後に  $SpO_2$  の値に追随するように低下を認めた。OLV 開始直前の動脈血中 sevoflurane 濃度は  $72.3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  で、OLV 導入後 10・15・20 分後は血中濃度比でそれぞれ 89・86・73 %であった。これらの減少は一過性のもので、OLV 導入 20 分後から  $SpO_2$  の値が回復に向かうと共に動脈血中 sevoflurane 濃度も減少から上昇に転じる現象を捉えることができた。また、同時に測定した吸入気と呼気終末 sevoflurane 濃度はそれぞれ約 1.8

%と1.5%であり、動脈血中 sevoflurane 濃度の変化にもかかわらずほぼ一定であった (Figure 31)。OLV 開始前と OLV 中のバイタルサインは収縮期血圧 ( $98.7 \pm 13.1$  vs.  $94.2 \pm 6.6$  mm Hg,  $P = 0.36$ ), 拡張期血圧 ( $51.7 \pm 8.3$  vs.  $48.7 \pm 5.9$  mm Hg,  $P = 0.35$ ), および心拍数 ( $61.7 \pm 7.2$  vs.  $58.8 \pm 1.7$  beats per minute [bpm],  $P = 0.20$ ) であり、有意な変化は認めなかった (pre-OLV v.s. during OLV values, mean  $\pm$  SD)。随伴する特記すべき合併症も無く、手術は無事に終了した。抜管後12時間後、48時間後と30日後の聞き取り調査では、術中覚醒・記憶を示唆する徴候は認められなかった。



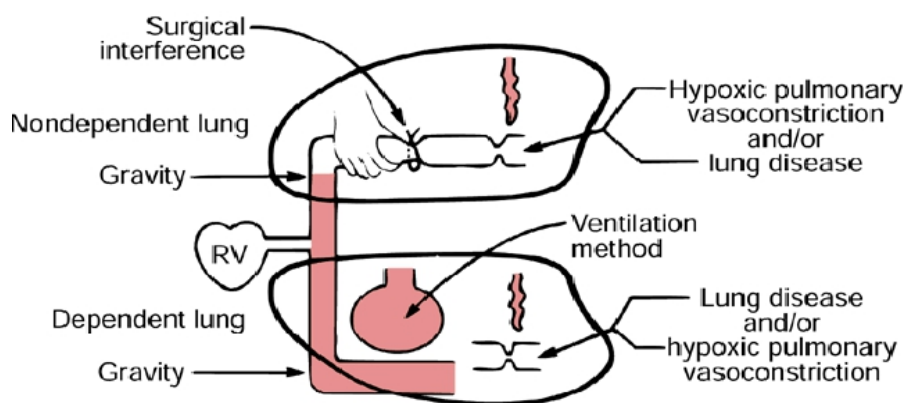
**Figure 31.** Patient No.1 における血液中および終末呼気 sevoflurane 濃度と SpO<sub>2</sub> の変化  
Ca Sev, 動脈血 sevoflurane 濃度. ET Sev, 終末呼気 sevoflurane 濃度.

([16] Matsuse S, Hara Y, Ohkura T. The possible influence of pulmonary arterio-venous shunt and hypoxic pulmonary vasoconstriction on arterial sevoflurane concentration during one-lung ventilation. *Anesth Analg* 2011;358:1097-108.)

### 3-4. 考察

低酸素血症の主な原因として ① 低換気 ② 吸入酸素分圧の低下 ③ 換気血流不均衡 ④ シャント があげられる。この症例では吸入酸素濃度を  $FiO_2 = 0.5$  で一定のまま OLV を導入したが、動脈血  $CO_2$  分圧を一定に保つように換気側での分時換気量を調節しているため、肺泡低換気による低酸素血症が起こったとは考えにくい。ヘモグロビン酸素解離曲線の特性上、高い  $\dot{V}_A / \dot{Q}$  領域を還流した肺静脈血の  $O_2$  含量は非換気側の低い  $\dot{V}_A / \dot{Q}$  領域を還流した肺静脈血の低い  $O_2$  含量を補うには不十分である。換気が停止した上側肺においてシャント領域が増加し酸素化されない肺動脈血がそのまま肺静脈に流れ込むことで低酸素血症を招き  $SpO_2$  の低下として認めたものと考えられる。生体にはこの換気されていない **non-dependent lung** の血流を減らす仕組みが備わっており、受動的なメカニズムとしては重力の影響や肺血管に対する直接の圧迫や結紮による肺血流の減少などがあり、能動的なメカニズムとしては血管そのものの収縮による血流の減少がある。最初の  $SpO_2$  の低下は **non-dependent lung** の肺泡酸素分圧が換気の停止に伴って急激に低下して肺シャント血流が増加することでもたらされると考えられるが、OLV 開始後 5~20 分の  $SpO_2$  値は 95 で下げ止まっていた。側臥位では上側肺は重力の影響で肺血流が低下しているの、この受動的な非換気側の肺血流低下によって低酸素血症の進行は多少緩衝されていた可能性がある。この  $SpO_2$  の低下は OLV 導入後 20 分を経過した頃

より自然に上昇に転じているが、分離肺換気で開胸すると **non-dependent lung** の虚脱はさらに進み肺血管床自体の容量も減少するのみならず、能動的な代償機構である低酸素性肺血管収縮反応 (HPV) により酸素分圧の低い肺泡領域の血流が低下し、シャント血流が減少して酸素化が改善され  $SpO_2$  は回復したと考えられる (Figure 32).



**Figure 32.** Schematic diagram of the determinants of blood flow distribution during one-lung ventilation. The major determinants of blood flow to the non-dependent lung are gravity, surgical interference with blood flow, amount of non-dependent lung disease, and magnitude of non-dependent lung hypoxic pulmonary vasoconstriction. The determinants of dependent lung blood flow are gravity, amount of dependent lung disease, and dependent lung hypoxic pulmonary vasoconstriction. ([182] Benumof JL. Anesthesia for thoracic surgery, 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1994.)

動脈血中 sevoflurane 濃度は OLV 導入直後の測定で導入直前と同程度の濃度を示した後に SpO<sub>2</sub> の値に追随するように低下を認めた。同時に測定した呼気終末 sevoflurane 濃度は動脈血中濃度の変化にもかかわらずほぼ一定であり、気化器の濃度設定変更などで換気側での肺胞内 sevoflurane 濃度が大きく変化した可能性は低い。Sevoflurane の生体内での代謝による消失は 3 %程度であり、代謝の影響によって動脈血中 sevoflurane 濃度が本症例のように急激に変化したとも考えにくい。体内に取り込まれた吸入麻酔薬は皮膚からも失われるが、その割合は換気でやり取りされる吸入麻酔薬の量に比べてわずかである[226]。非換気側の気管支チューブは大気に開放していたため非換気側の肺動脈から肺胞を経て wash-out された可能性も考えられるが、OLV により効率は低下したものの換気側での sevoflurane の取り込みは続いていること、非換気側では換気運動に伴う肺胞気と大気の積極的な交換は失われていることを考えると、急激な動脈血中 sevoflurane 濃度の低下を体内の sevoflurane 総量の減少によって説明することは困難である。Sevoflurane をはじめとする吸入麻酔薬の投与を開始すると、肺から体内に吸収される麻酔薬よりも気化器から麻酔器を経て肺へ供給される麻酔薬の量が多いため、肺胞内の麻酔薬濃度は急激に上昇する。それに伴い血液中に吸入麻酔薬が溶解して動脈血中吸入麻酔薬濃度も上昇するが、吸入麻酔薬の投与を開始した時点では静脈血には吸入麻酔薬は存在していないため、吸入麻酔薬の動脈血－静脈血濃度差が最大となる。肺

から血液中に溶解した sevoflurane は各臓器組織に血液・臓器分配係数に従って徐々に移行するが、吸入麻酔薬が気化器－麻酔器－肺－体内各臓器の間で平衡に至るには相当の時間を要することが推測され、最も短時間で飽和するとされる中枢神経系においても 40～60 分を要することから[25]、特に吸入麻酔薬投与開始後 1 時間以内では静脈血中および肺動脈血中吸入麻酔薬濃度は動脈血濃度より有意に低いことが予想される。本症例の時間経過から OLV 開始時点では動静脈間での有意な血中 sevoflurane 濃度差が存在すると仮定すると、OLV によって肺内シャントが生じると非換気側からの sevoflurane 濃度の低い肺静脈血が左心房で混合され、動脈血 sevoflurane 濃度は低下すると推測される。この血中濃度の減少は一過性のもので、OLV 導入 20 分後から SpO<sub>2</sub> の値が回復に向かうと共に SpO<sub>2</sub> の値に追従するように回復したが、HPV の進行により非換気側血流が減少し sevoflurane 濃度の低い肺静脈血の左心房への流入が減少、また換気側で換気血流比が改善し再び血中への sevoflurane の取り込みが増加するため動脈血 sevoflurane 濃度が再度上昇したと考えれば説明が付く。この仮説を裏付けるためには両肺換気中の患者より動脈血および中心静脈血の同時採血を行い sevoflurane 濃度の変化を観察する必要がある。

## 第4章. 両肺換気中の動脈血および中心静脈血 sevoflurane 濃度の変化に関する解析

### 4-1. 序論

第3章の分離肺換気中の動脈血液中 sevoflurane 濃度変化に関する解析の考察において、肺から血液中に溶解した sevoflurane は各臓器組織に移行するため、OLV 開始時点では動静脈間での有意な血中 sevoflurane 濃度差が存在すると仮定した。OLV 開始直後では非換気側における無気肺の形成による肺血管床の減少や HPV、外科的手技による機械的な肺血流の減少が有効でないため、肺シャント血流量が大きくなる。そのため sevoflurane の動静脈血中濃度差が有意に存在すれば、肺シャントにより動脈血中 sevoflurane 濃度が低下すると推測される。この仮定を検証するため、sevoflurane による全身麻酔施行下に動脈血と中心静脈より同時採血を行い血液中 sevoflurane 濃度を測定した。

### 4-2. 方法

医療法人財団明理会春日部中央総合病院(埼玉県春日部市緑町 5-9-4)において 2010-2011 年の間に前立腺癌に対して前立腺全摘出術を予定された 3 名の男性患者 (Patient No.2 - 4) より文書による informed consent (informed

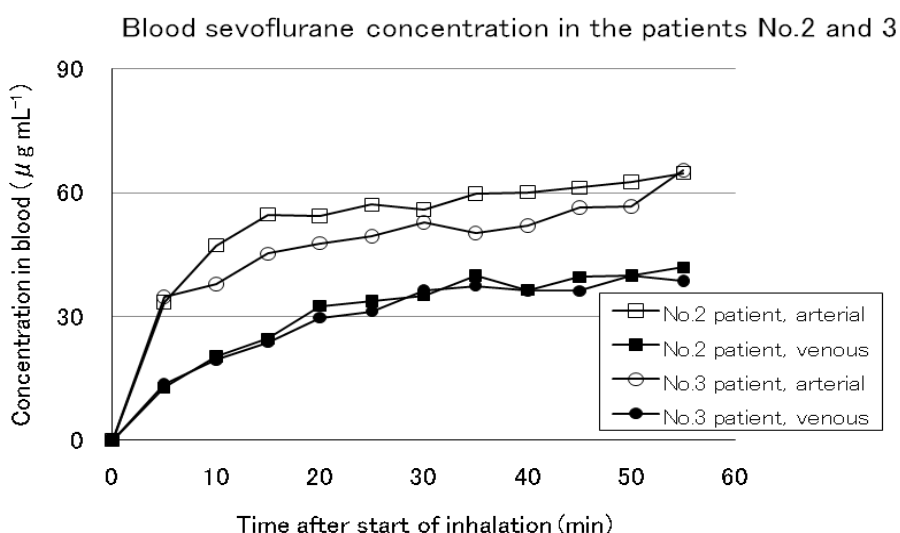


consent form) を得て研究対象とした。除外基準として日常生活に支障をきたすような心疾患・肺疾患の既往を有するものとしたが、3人の患者はすべて ASA PS-I であり除外基準に該当しなかった。患者は鎮静剤などの術前投薬を受けずに手術室に入室した。手術室入室後に通常のモニター類(心電図電極、非観血的血圧測定用カフ、パルスオキシメーター)を装着した。観血的血圧測定およびデータ測定用血液採取ラインとして左橈骨動脈にカテーテルを留置し、右前腕に留置した IV ルートから時間あたり  $8 - 10 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$  の乳酸リンゲル液の投与を開始した。胸椎第 10・11 椎間から挿入・留置した硬膜外カテーテルよりテストドーズとして 0.3 % ropivacaine を 2 ml 注入し、麻酔効果の発現が認められないことを確認した。患者が純酸素を  $10 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  で流したフェースマスク下で 2 分間の自発呼吸を行った後に、fentanyl  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  と propofol  $1.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  で麻酔導入した。筋弛緩は vecuronium  $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  を投与し、ID 8.0 mm 気管チューブ (Mallinckrodt, Covidien Japan, Tokyo, Japan) を気管挿管した。聴診と呼気  $\text{CO}_2$  モニター上の波形をもって挿管した気管チューブの位置が正しいことを確認した。導入後の全身麻酔の維持は sevoflurane の気化器設定を 2 % とし、酸素を  $2 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  と空気を  $2 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  で流して吸入酸素濃度を 50 % とした混合気を使用した。人工呼吸器の換気モードは volume-controlled mode とし、呼気終末気道陽圧は用いなかった。手術開始前に呼気終末  $\text{CO}_2$  分圧の値を動脈血  $\text{CO}_2$  分圧にて補正し、動脈血  $\text{CO}_2$  分圧を  $40 \pm 5 \text{ mm Hg}$  に保つように呼気終末

CO<sub>2</sub>分圧モニター (Multigas unit AG920R, Nihonkhoden, Tokyo, Japan) の値を参考にしながらか調節を行なった。一回換気量は 6 - 10 ml.kg<sup>-1</sup>, 呼吸回数は 9 - 11 min<sup>-1</sup>の範囲で陽圧換気を行った。中心静脈用の輸液ルートおよび中心静脈血採血ルートとして右内頸静脈からエコーガイド下に中心静脈カテーテルを尾側に挿入し、カテーテル先端を上大静脈に留置した。血液中 sevoflurane 濃度測定用の検体採取は Patient 2 および 3 では sevoflurane 投与開始から 60 分まで 5 分間隔で行い、Patient 4 においては sevoflurane 投与開始後 30・60・120・180・240・300 分と、300 分で投与終了し 300 分以降 5 分間隔で 360 分まで、360 分以降 10 分間隔で 420 分まで検体採取を行い、丸石製薬中央研究所に検体を送付して測定を依頼した。

#### 4-3. 結果

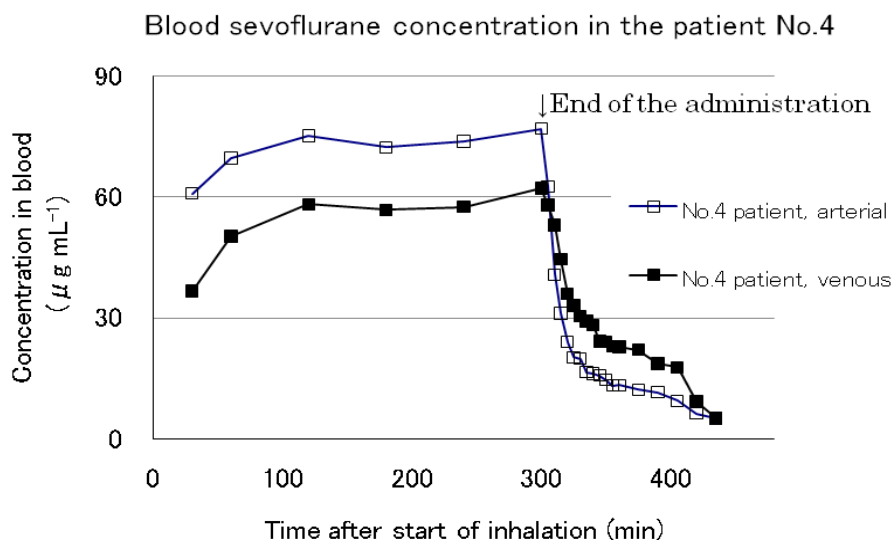
Patient No. 2 と No. 3 においては, sevoflurane 投与開始から 10 分後まで動脈血および中心静脈血の sevoflurane 濃度は比較的急峻に上昇し, その後測定終了の投与開始 60 分後まで動脈血-中心静脈血 sevoflurane 濃度差をほぼ一定に保ちながら動脈血と中心静脈血 sevoflurane 濃度は緩徐な上昇を認めた. 動脈血と中心静脈血の吸入麻酔薬濃度の比は 0.6 程度であった (figure 33).



**Figure 33.** Patient No.2 および 3 における血液中 sevoflurane 濃度の変化

([16] Matsuse S, Hara Y, Ohkura T. The possible influence of pulmonary arterio-venous shunt and hypoxic pulmonary vasoconstriction on arterial sevoflurane concentration during one-lung ventilation. *Anesth Analg* 2011;358:1097-108.)

Patient No.4 でも, sevoflurane 投与開始後 30 分から 60 分の間には動脈血と中心静脈血 sevoflurane 濃度は有意な上昇をみとめるが, 投与開始後 120 分以降は動脈血と中心静脈血 sevoflurane 濃度はほぼプラトーに達しており, 動脈血－中心静脈血 sevoflurane 濃度差もほぼ一定であった. Sevoflurane 投与終了により動脈血 sevoflurane 濃度は急激に低下し中心静脈血との濃度差が逆転する現象が認められ, sevoflurane 投与終了後 2 時間にわたって観察された (figure 34).

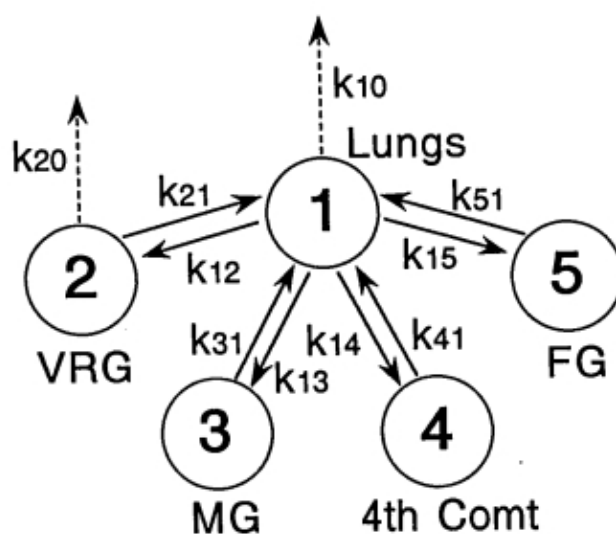


**Figure 34.** Patient No.4 における血液中 sevoflurane 濃度の変化

(Matsuse S, Hara Y, Ohkura T. *unpublished observations*, 2011)

#### 4-4. 考察

吸入麻酔薬の薬理動態は、未知の部分が多い作用機序とは異なり、ほぼ完全に解明されている。当初 Eger らは体内の臓器を血流の分布に応じて、脳・心臓・肝臓・腎臓などの高血流量群 (VRG: vessel rich group), 骨格筋群 (MG: muscle group), 脂肪群 (FG: fat group), 靭帯・骨・軟骨などの低血流量群 (VPG: vessel poor group) の4つの群に分けて吸入麻酔薬の体内の分布の様子を単純化したモデルで論じたが[96], その後 Yasuda らはこれまでの4群以外にもうひとつの別の群 (the forth compartment) の存在を示唆しており, five compartment model で吸入麻酔薬の薬理動態を説明している (Figure 35)[100].



**Figure 35.** The five-compartment model used in determining the microconstants is represented schematically. Compartments 1-5 represent the central compartment, the vessel-rich group, the muscle group, the fourth compartment, and the fat group, respectively. Pulmonary elimination and metabolism by the liver are represented by  $k_{10}$  and  $k_{20}$ , respectively. ([100] Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, Weiskopf RB, Johnson BH, Freire BA, Fassoulaki A. Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 1991;74:489-98.)

このモデルによれば、麻酔薬の吸入を開始すると約 10 分後に気道の充満と VRG の飽和で上昇は鈍るとされるが、Patient No. 2 と 3 でも投与開始とともに動脈血および中心静脈血の sevoflurane 濃度が急上昇し、10 分後から濃度上昇速度が鈍っている様子が観察された。その後測定終了まで続く動脈血と中心静脈血 sevoflurane 濃度の緩徐な上昇は主に MG への麻酔薬の移行によるものであろう。Patient No. 4 では、sevoflurane 投与開始 90 分後以降は動脈血と中心静脈血 sevoflurane 濃度はほぼプラトーに達しているが、これは MG が飽和状態に近づき、血流量は多くないが脂肪/血液分配係数が大きい FG による長時間におよぶ体内摂取が主体となるため、肺胞濃度の上昇は非常に緩やかになって安定したものと考えられた。一方 sevoflurane 投与終了により動脈血および中心静脈血 sevoflurane 濃度は速やかに低下するが、この急激な濃度の低下は VRG からの迅速な washout を意味し、それに続く緩やかな濃度の減少は MG や FG から血液へ徐々に移行している事を反映しているものと考えられる。以上のことから第 3 章の考察における仮説は正しく、吸入麻酔薬投与開始後 1 時間以内では動脈血中と中心静脈血中の吸入麻酔薬濃度に明らかな差を認めており、OLV によって肺シャント血流が増加すると非換気側からの sevoflurane 濃度の低い肺静脈血が左心房で混合され、動脈血 sevoflurane 濃度は低下するものと考えられる。

## 第5章. 分離肺換気中の推定効果部位における sevoflurane 濃度の変化に関する解析

### 5-1. 序論

第5章では、第3章と第4章の研究結果を踏まえ、OLVによる血液中 sevoflurane 濃度の変化量解析を行った。第3章ではOLVによって動脈血中 sevoflurane 濃度の低下を認めたが、現在の balanced anesthesia において主に鎮静薬として使用される sevoflurane の効果部位である脳内の濃度の変化に関しては不明である。吸入麻酔薬で体内がすべて飽和され各臓器間において吸入麻酔薬分圧が平衡に達するまでは、静脈血の中でVRGの中でも脳からの還流血をもっとも多く受ける内頸静脈洞の血液中吸入麻酔薬濃度が最も高くなり[25,53], 上大静脈, 肺動脈(混合静脈血)順で濃度が低くなり, 筋肉や脂肪を還流した血液の割合が最も高い下大静脈血の吸入麻酔薬濃度が最も低くなる。Luらは脳における吸入麻酔薬濃度は動脈血中濃度と内頸静脈血中濃度の中間値であると仮定し, sevoflurane で全身麻酔を行った患者の動脈・内頸静脈洞・肺動脈から同時採血した血液中 sevoflurane 濃度の測定から, 脳における sevoflurane 濃度が動脈血と平衡に達するまでに要する時間が40分であることを報告した[25]. そこで sevoflurane 麻酔を行う分離肺換気症例とコントロールの両肺換気症例における効果部位濃度を推定するため, 動脈と内頸静脈から同時採血を行い血中

sevoflurane 濃度測定を行い統計学的検討を行った。

## 5-2. 方法

Study design を図で示す (Figure 36)。 Prospective power analysis を行うにあたり、まず臨床研究その 1 における動脈血液中 sevoflurane 濃度の変化量に基づき、本研究での primary end-point は群間での推定効果部位 sevoflurane 濃度の 20 % 以上の差を検出することとした。 5 % の有意水準で 80 % の検出力を得るためには 1 つのグループ当たり 4 人の患者が必要と計算された。術中覚醒記憶を防止するためには 0.5 MAC 以上の終末呼気中吸入麻酔薬濃度を維持することが望ましいため [17,142,153]、OLV 中に最大 40 % の濃度変化が起こることを想定して sevoflurane 気化器濃度設定を 1.5 % とし、併せてエントロピー・モニターを装着し麻酔中の有意な変化の有無を監視することで術中覚醒記憶の早期発見に努める事とした。

医療法人財団明理会春日部中央総合病院(埼玉県春日部市緑町 5-9-4)において 2009-2010 の間に施行された前立腺全摘出術および分離肺換気を必要とする肺切除術の症例で患者に番号を振り分け、SPSS version 18 の random number generator function を用いてランダムに研究対象となる症例番号を得た後、2010-2011 の間に施行された前立腺全摘出術および分離肺換気を必要とする肺切除術の症例で該当症例を選別し、本人から文書による informed consent



(informed consent form) を得た上で研究対象とした。除外基準として日常生活に支障をきたすような心疾患・肺疾患の既往を有するものとしたが、選別されたすべての患者は除外基準に該当しなかった。手術当日の朝、患者は鎮静剤などの術前投薬を受けずに手術室に入室し、通常のモニター類(心電図電極、非観血的血圧測定用カフ、パルスオキシメーター)を装着した。観血的血圧測定およびデータ測定用血液採取ラインとして左橈骨動脈にカテーテルを留置し、右前腕に留置した IV ルートから時間あたり  $8 - 10 \text{ ml.kg}^{-1}$  の乳酸リンゲル液の投与を開始した。TLV 群では第 12 胸椎・第 1 腰椎間、OLV 群では第 7・8 椎間から挿入・留置した硬膜外カテーテルよりテストドーズとして  $0.3 \%$  ropivacaine を  $2 \text{ ml}$  注入し、麻酔効果の発現が認められないことを確認した。患者が純酸素を  $10 \text{ L.min}^{-1}$  で流したフェースマスク下で 2 分間の自発呼吸を行った後に、fentanyl  $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$  と propofol  $1.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  で麻酔導入した。筋弛緩は vecuronium  $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$  を投与し、TLV 群では ID  $7.5 - 8.0 \text{ mm}$  の気管チューブ、OLV 群では  $35 - 39 \text{ Fr}$  の左気管支用ダブルルーメンチューブ (Broncho-cath, Covidien Japan, Tokyo, Japan) を挿管した。導入後の全身麻酔の維持は remifentanyl を  $0.3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  で持続静注し、sevoflurane の気化器設定を  $1.5 \%$ 、酸素  $2 \text{ L.min}^{-1}$  と空気  $2 \text{ L.min}^{-1}$  で吸入酸素濃度を  $60 \%$  とした混合気を吸入することで行った。人工呼吸器の換気モードは volume-controlled mode とし、呼気終末気道陽圧は用いなかった。手術開始前に呼気終末  $\text{CO}_2$  分圧の値を動脈

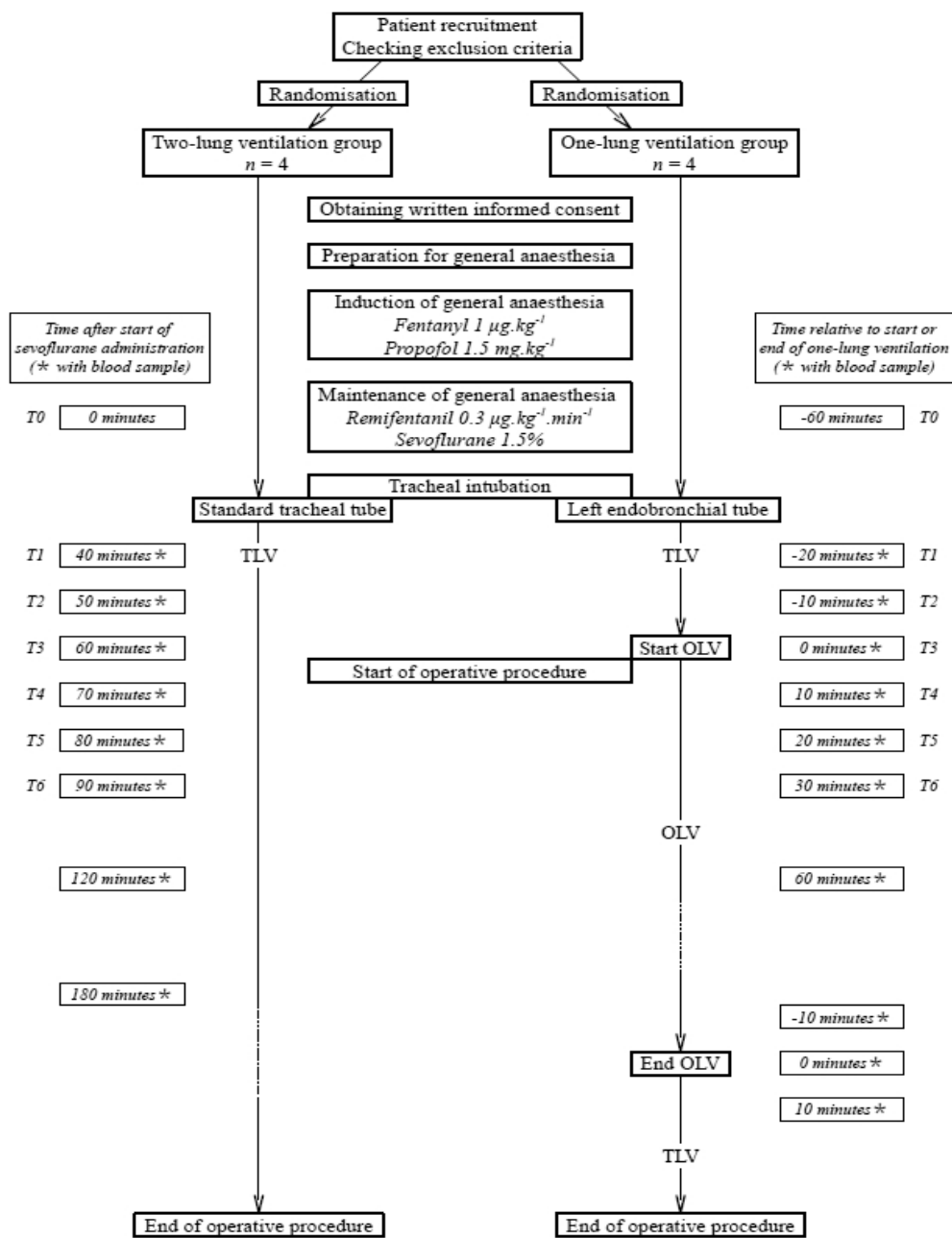
血 CO<sub>2</sub>分圧にて補正し、動脈血 CO<sub>2</sub>分圧を  $40 \pm 5$  mm Hg に保つように呼気終末 CO<sub>2</sub>分圧モニター (Multigas unit AG920R, Nihonkhoden, Tokyo, Japan) の値を参考にしながら調節を行なった。一回換気量は  $6 - 10$  ml.kg<sup>-1</sup>、呼吸回数は TLV 群 OLV 群ともに両肺換気中では  $10$  min<sup>-1</sup>、OLV 中は  $11 - 16$  min<sup>-1</sup> の範囲で陽圧換気を行い、OLV 中は非換気側の気管支チューブを大気に開放した。この研究プロトコールにおいては鎮静薬としての sevoflurane の効果部位濃度を推定する必要があるため、脳を還流してきた直後の頸静脈洞近傍の血液サンプルを得るために右内頸静脈からエコーガイド下に頭側に中心静脈カテーテルを  $5 - 7$  cm 挿入しカテーテル先端を上内頸静脈に留置した。Sevoflurane 濃度測定用の検体採取のタイミングは Figure 36 の通りである。採取された動脈血と上内頸静脈血サンプルを丸石製薬中央研究所に送付し GC-Head Space Method にて血液中 sevoflurane 濃度測定を行った。Sevoflurane の推定効果部位濃度は、動脈血と上内頸静脈血 sevoflurane 濃度の中間値として算出した[23]。得られたデータの統計分析処理は SPSS のバージョン 20.0 を用い、等分散性の検定には Levene's test を行った。OLV 開始前 (T1・T2・T3) の OLV 群と同じ時間帯の TLV 群との間での推定効果部位 sevoflurane 濃度の差を分析するために、「時間」を繰り返し因子として one-way repeated measure ANOVA を行った。OLV 開始直前とその後 (T4・T5・T6) の OLV 群と同じ時間帯の TLV 群との間での推定効果部位 sevoflurane 濃度の差を分析するために、「時間」を繰り返し因子、

「OLV」を固定因子として two-way repeated measure ANOVA を行った。有意差が検出された場合は post hoc t-検定を行い、(1) OLV 群内における OLV 導入直前のベースライン (T3) と OLV 導入後 (T4・T5・T6) での推定効果部位濃度の変化および、(2) OLV 導入後 (T4・T5・T6) の OLV 群と対応する TLV 群での推定効果部位濃度の比較を行った。仮説は two-tailed で検定され  $p < 0.05$  を有意水準とした。8人の患者の特性を Table 5 にまとめる。

**Table 5.** Characteristics of patients receiving two-lung ventilation (TLV) or one-lung ventilation (OLV)

	TLV group (n=4)	OLV group (n=4)
Age; years	73 (76-67 [78-61])	72 (79-52 [79-37])
Gender; M/F	4 / 0	2 / 2
ASA; 1/2	3 / 1	2 / 2
Weight; kg	67 (70-58[72-51])	60 (64-54[65-50])
Height; cm	161 (165-158[168-155])	164 (165-157[165-150])
$\Delta(A-aO_2)$ , preoperative	57 (69-52 [78-50])	64 (74-41 [75-25])

Values are median (IQR [range]) or number. ASA, American Society of Anesthesiologists;  $\Delta(A-aO_2)$ , alveolar-to-arterial oxygen difference. ([27] Matuse S, Hara Y, Ohkura T, Yahagi N. Quantitative analysis of changes in blood concentrations and "presumed effect-site concentration" of sevoflurane during one-lung ventilation. *Anaesthesia* 2012;23:323-6.)



**Figure 36.** Study design. T1-T6 represent the measurement time-points after the start of sevoflurane administration (every 10 min from 40 min until 90 min after the start). For patients undergoing one-lung ventilation, they also correspond to times relative to the beginning of one-lung ventilation (every 10 min from 20 min before until 30 min after the start of one-lung ventilation). ([27] Matus S, Hara Y, Ohkura T, Yahagi N. Quantitative analysis of changes in blood concentrations and "presumed effect-site concentration" of sevoflurane during one-lung ventilation. *Anaesthesia* 2012;23:323-6.)

### 5-3. 結果

TLV 群の患者では, sevoflurane 投与開始とともに動脈血および内頸静脈血の sevoflurane 濃度が急上昇し, 続いて投与開始 180 分後まで緩徐な濃度の上昇とプラトーを認めた. 動脈血と内頸静脈血 sevoflurane 濃度の差は sevoflurane 投与開始から速やかに減少し, 投与開始後 90 min までには平衡に達した. 両群ともに両肺換気をされていた測定時間ポイント T1・T2・T3 においては, 推定効果部位 sevoflurane 濃度の変化は 2 群間で有意差は認められなかった ( $p=0.19$ ; ANOVA). 一方, OLV 群の患者では OLV 開始に伴って動脈血と内頸静脈血中の sevoflurane 濃度はともに減少し,  $\Delta(A-aO_2)$  は肺シャント血流量の増加を反映して大幅に増大した (Figure 37). 終末呼気 sevoflurane 濃度は OLV を開始しても明らかな変化は認められなかったが (Figure 38), OLV による推定効果部位 sevoflurane 濃度の有意な低下は ANOVA で検出され, 「グループ」因子 ( $p=0.045$ ), 「時間」因子 ( $p<0.001$ ) および「グループ×時間」因子 ( $p<0.001$ ) の影響が有意であることが示された. OLV グループでは OLV 導入直前の両肺換気中の測定時間ポイント T3 をベースラインとして, 推定効果部位濃度 [mean (SD)  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ] の最大の変化量は OLV 導入直後の測定時間ポイント T4 で認められ, 58 (6.7) から 43 (4.7) に減少した ( $p=0.011$ ; t-test). OLV 導入後の時間の経過とともにベースラインとの差は減少し, 測定時間ポイント T6 (OLV 開始後 30 分) では群内 [58 (6.7) v.s. 50 (5.3);  $p = 0.11$ ; t-test] および群間

[58 (6.1) vs. 50 (5.3) ;  $p = 0.095$ ; t-test] ともに有意差は認められなくなった (Table

6). 血行動態(収縮期血圧と心拍数)およびエントロピー・パラメーターも群内

で有意な変化はなく, 群間でも有意差は認められなかった (Table 7). 随伴す

る特記すべき合併症も無く, 手術は無事に終了した. 抜管後 12 時間後, 48 時

間後と 30 日後の聞き取り調査では, すべての患者において術中覚醒・記憶は

認められなかった.

**Table 6.** Changes in blood concentrations of sevoflurane and A-aDO<sub>2</sub> with OLV (OLV group) and without OLV (TLV group)

		11	12	13 BL-TLV	14	15	16	Time effect	Time-group interaction
Sevoflurane concentration (µg.ml <sup>-1</sup> )									
Arterial	TLV	48 (5.1)	54 (5.7)	56 (5.9)	58 (6.0)	59 (6.1)	58 (6.1)	P<0.0001	P<0.0001
	OLV	50 (5.3)	56 (5.8)	61 (6.3)	45 (4.8)†	49 (5.2)†	53 (5.5)†		
Superior jugular venous	TLV	40 (4.4)	45 (5.0)	49 (5.3)	54 (5.8)	57 (6.0)	58 (6.1)	P<0.0001	P=0.001
	OLV	40 (4.3)	49 (5.4)	57 (6.0)	41 (4.5)†	42 (4.7)†	45 (5.0)		
Effect-site*	TLV	44 (4.8)	49 (5.3)	52 (5.6)	56 (5.9)	58 (6.4)	58 (6.1)	P<0.0001	P<0.0001
	OLV	45 (4.7)	53 (5.6)	58 (6.7)	43 (4.7)†	45 (4.9)†	50 (5.3)		
Alveolar-to-arterial oxygen difference	TLV	53 (14)	55 (13)	57 (10)	58 (10)	60 (12)	59 (16)	P<0.0001	P<0.0001
	OLV	53 (13)	61 (18)	123 (40)	284 (24)†	287 (31)†	281 (29)†		

Values are mean(SD). \*Calculated values. BL-TLV, baseline values during two lung ventilation on both groups. † indicates p<0.05.

(Matsuse S, Hara Y, Ohkura T, Yahagi N. *unpublished observations*, 2012)

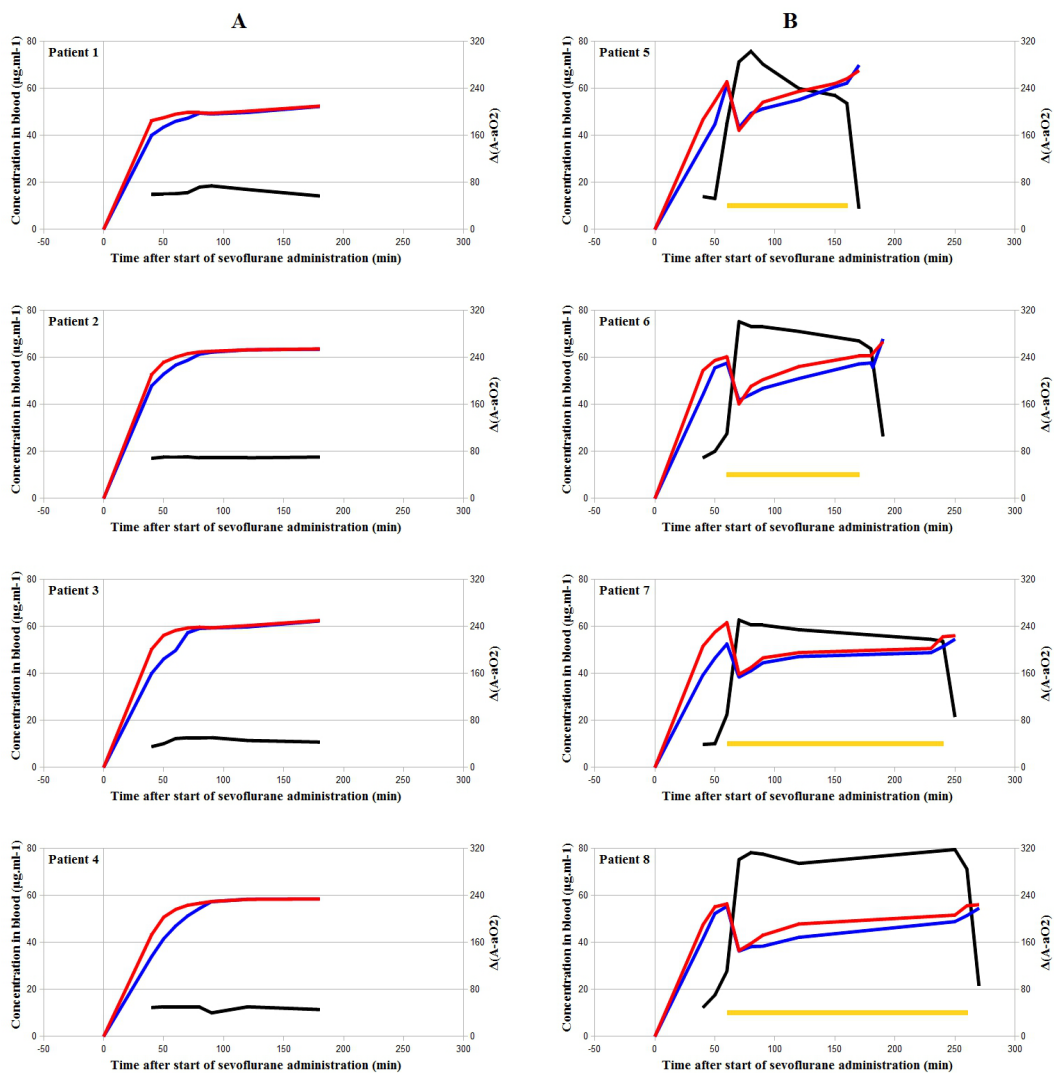
**Table 7.** Changes in entropy parameters, blood pressures(BP), heart rates (HR), and end-tidal sevoflurane concentrations with OLV (OLV group) and without OLV (TLV group)

		T1-T2	T2-T3 BL-TLV	T4-T5	T5-T6	Time effect	Time-group interaction
<b>Entropy parameters;</b> <b>Spectral entropy (SE)</b>	TLV	50 (5.2)	51 (5.5)	49 (6.6)	50 (5.3)	NS	NS
	OLV	50 (5.6)	49 (6.2)	47 (6.4)	46 (6.5)	NS	NS
<b>Response entropy (RE)</b>	TLV	54 (5.0)	53 (4.9)	52 (6.1)	53 (5.7)	NS	NS
	OLV	53 (5.7)	52 (6.3)	49 (6.3)	49 (5.8)	NS	NS
<b>Blood pressure, systolic (mmHg)</b>	TLV	120 (13)	114 (6)	116 (9)	118 (10)	NS	NS
	OLV	128 (12)	120 (10)	121 (12)	125 (13)	NS	NS
<b>Heart rate (beats per minute)</b>	TLV	58 (8.8)	61 (9.0)	59 (7.8)	62 (8.6)	NS	NS
	OLV	60 (9.1)	62 (6.6)	62 (8.8)	61 (8.3)	NS	NS
<b>End-tidal sevoflurane concentration (%vol)</b>	TLV	1.30 (0.01)	1.29 (0.03)	1.30 (0.02)	1.28 (0.04)	NS	NS
	OLV	1.28 (0.04)	1.26 (0.05)	1.29 (0.03)	1.30 (0.01)	NS	NS

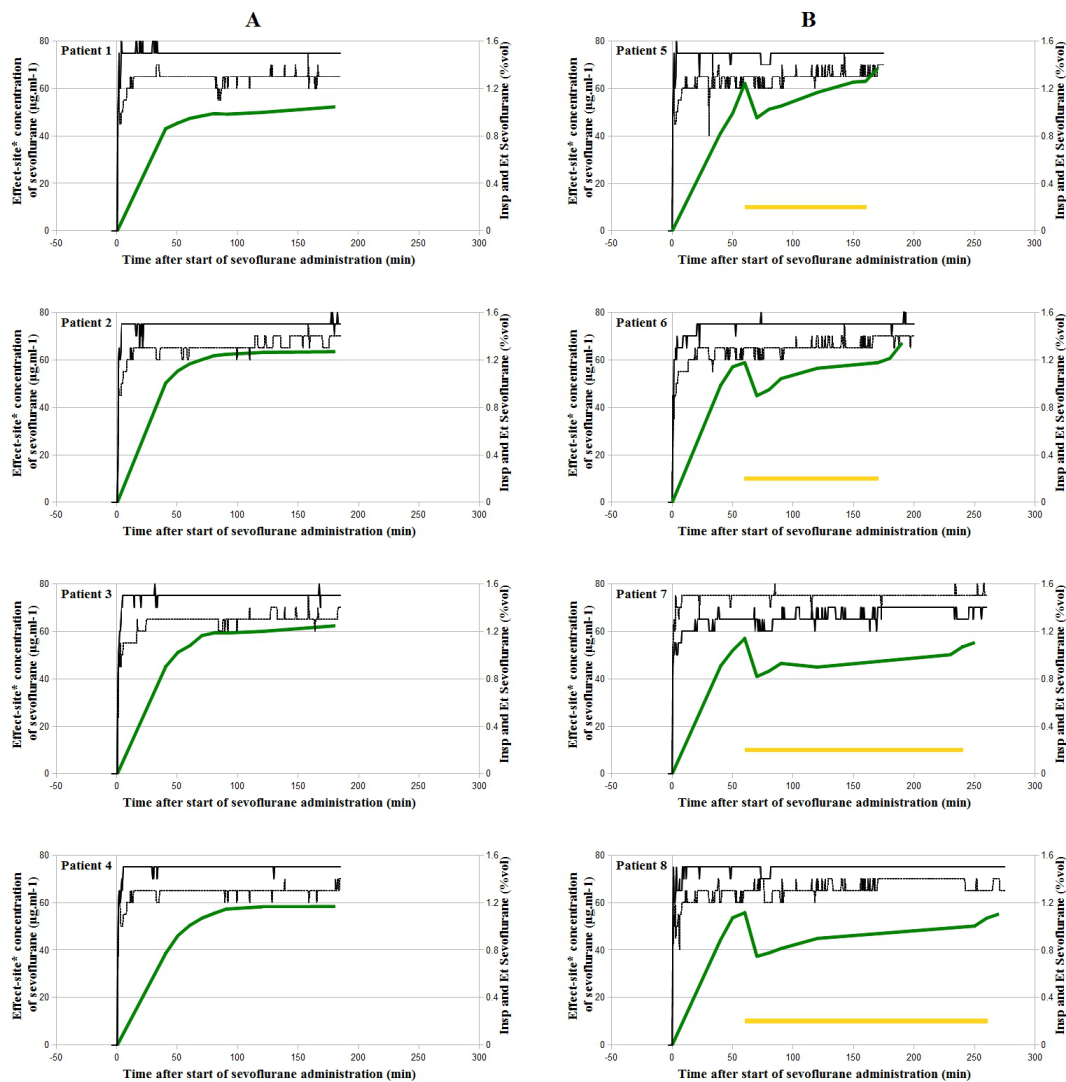
Values are mean(SD). \*Calculated values. BL-TLV, baseline values during two lung ventilation on both groups. NS, not significant.

(Matsuse S, Hara Y, Ohkura T, Yahagi N. *unpublished observations*, 2012)





**Figure 37.** Records of arterial and superior jugular venous concentrations of sevoflurane and  $\Delta(A-aO_2)$  in each patient of (A) the TLV group and (B) the OLV group. Red, blue, black, and yellow bars show the arterial (—), superior jugular venous (—) concentrations of sevoflurane,  $\Delta(A-aO_2)$  (—), and the duration of OLV (—), respectively. ([27] Matus S, Hara Y, Ohkura T, Yahagi N. Quantitative analysis of changes in blood concentrations and "presumed effect-site concentration" of sevoflurane during one-lung ventilation. *Anaesthesia* 2012;23:323-6.)



**Figure 38.** Records of the effect-site\* (—), inspiratory (—) and end-tidal (---) concentrations of sevoflurane in each patient of (A) the TLV group and (B) the OLV group. Yellow bars (—) show the duration of OLV. \*Calculated values. Insp and Et Sevoflurane, inspiratory and end-tidal concentrations of sevoflurane. ([27] Matus S, Hara Y, Ohkura T, Yahagi N. Quantitative analysis of changes in blood concentrations and "presumed effect-site concentration" of sevoflurane during one-lung ventilation. *Anaesthesia* 2012;23:323-6.)

## 第6章. 総括と展望

胸部手術などで OLV を必要とする場合、低酸素血症の原因となる肺シヤント血流を減少させる重要なメカニズムとして HPV が挙げられる。吸入麻酔薬による HPV の抑制に関しては動物実験・臨床試験ともに相反する報告が多数なされており、OLV を必要とする胸部手術麻酔において HPV 抑制の可能性を唯一の理由として hypnotics としての揮発性吸入麻酔薬を避けるべきとする根拠は乏しい。にもかかわらず、最近では propofol や remifentanil などの短時間作用性の静脈麻酔薬が使用可能となり吸入麻酔に比べて麻酔後の認知機能の回復も良好であるため[227]、OLV を必要とする胸部手術麻酔において吸入麻酔薬を使う機会が減少している感は否めない。静脈麻酔では患者の血中濃度をリアルタイムに正確にモニターすることが不可能なので薬物動態をシミュレーションに頼るしかない上、効果濃度の個人差も大きいため術中覚醒記憶の予防に関して十分な対処ができない可能性がある。それに対して吸入麻酔薬は使用が簡便で静脈麻酔のようにシリンジポンプや輸液ルートによるトラブルが少なく、吸入時の濃度設定と呼気中の濃度測定によってある程度正確に麻酔薬の血中濃度を推定することができる。吸入麻酔薬は効果濃度の個人差が少なく濃度に対する臨床効果がある程度予測できるという大きな利点があり、終末呼気麻酔薬濃度を測定し吸入麻酔薬濃度を調節することで術中覚醒記憶を予防でき

る可能性も高くなる。また、吸入麻酔薬は効果発現が迅速で吸入を続けることで効果を持続させることができ、手術後速やかに排出されるという麻酔薬としては非常に優れた効果を発揮する。静脈麻酔薬も吸入麻酔薬とともに導入・覚醒の早いものがある点は類似するが、薬物動態は大きく異なる。Propofolの麻酔作用は短時間で消失するが、これは薬物自体が再分布で脂肪や筋肉にしまい込まれる事で脳内から消失している状態であり、実際の体内からの排泄には肝臓や腎臓による代謝が必要である。それに対して sevoflurane などの吸入麻酔薬は肺より速やかに排出され肝臓や腎臓における代謝にほとんど依存していないため、これらの臓器障害がある患者においても安全に使用することができる。さらに sevoflurane は propofol と比較して OLV 中の内頸静脈酸素飽和度低下の頻度が少なく [228]、また血中炎症性メディエータ濃度が有意に低かったことから、その抗炎症・免疫調整作用が期待されている [229]。

Sevoflurane 吸入麻酔が平衡状態にあれば肺胞と血液と脳の sevoflurane 分圧は等しく、肺胞 sevoflurane 濃度は効果部位である脳での sevoflurane 分圧を反映するはずであるが、吸入麻酔導入のダイナミックな過程において気化器—麻酔器—麻酔回路—肺胞—血液—脳の間で吸入麻酔薬が平衡状態にあるとは考えにくい。今回の測定では動脈と内頸静脈血中 sevoflurane 濃度の間には一定時間(約 60 分)を経過するまで有意差が認められ、効果部位における sevoflurane 麻酔の平衡状態達成には予想以上に時間がかかることが改めて確認

された。また、呼気中の吸入麻酔薬濃度(≒肺泡濃度)は常に麻酔深度(≒脳内分圧)を反映しないことは良く知られているが[230,231]、終末呼気麻酔薬濃度は吸入麻酔薬投与開始直後からほぼ一定の濃度を表示しており、特に麻酔導入直後においては終末呼気麻酔薬濃度と血液中および効果部位の麻酔薬濃度の間には比較的大きな乖離が生じていると考えられる。

Halothane や isoflurane などの脂肪への溶解性の高い吸入麻酔薬は長時間の麻酔で比較的大量に脂肪に取り込まれ覚醒遅延の原因となり、この傾向は体脂肪量が多い患者ではさらに顕著となる[232]。従って迅速な麻酔導入・調節・覚醒のために吸入麻酔薬の低い血液ガス分配係数(低い溶解性)は重要であるが、吸入麻酔薬の低い溶解性は効果部位における吸入麻酔薬濃度の速やかな平衡を達成できると同時に、OLV などによるシャントによって血液中濃度の変化を受けやすいことが予想される。胸部手術などで OLV を必要とする場合、吸入麻酔薬はその薬物動態において肺シャント血流量の影響を受けやすく、特に最近使用されている sevoflurane や desflurane などの血液ガス分配係数の低い吸入麻酔薬では導入が遅くなることは指摘されていた。吸入麻酔薬の体内各臓器への取り込みに伴う血液中 sevoflurane 濃度の動静脈間較差は体内のすべてのコンパートメントが麻酔薬で完全に飽和されるまで存在するため、通常の臨床麻酔においては OLV 中のシャントによって混合肺静脈血中 sevoflurane 濃度が減少することは避けられず、動脈血中 sevoflurane 濃度も低下する事になる。

動脈血と内頸静脈血 sevoflurane 濃度の同時測定によって一側肺換気開始後の推定効果部位 sevoflurane 濃度の変化は約 30 %程度と算出され統計学的に有意 ( $p=0.011$ ; t-test) な減少として認められた。この濃度の減少は一過性であり、OLV 開始後 30 分程度で有意差は消失 ( $p=0.095$ ; t-test) したことから、時間の経過に伴い HPV や非換気側の虚脱に伴う肺血管床の減少が起こり、血液中吸入麻酔薬濃度低下の原因である肺シャント血流が減少したものと理解された。この OLV 中の推定効果部位 sevoflurane 濃度の変化も、換気側での終末呼気中 sevoflurane 濃度の変化には反映されることはなかった。現時点では術中覚醒記憶を確実に捉えうる麻酔深度モニターが存在しないため、肺シャント血流が増えるような状況で出血性ショックや心機能低下等で低濃度の吸入麻酔薬を使用せざるを得ないような状況では、吸入麻酔薬の推定効果部位濃度の変化を予測し術中覚醒記憶の予防に留意する必要がある。また、左側臥位や肺予備能が低下した患者で OLV 中に低酸素血症が遷延する場合、非換気側肺の再膨張や PEEP/CPAP 付加、高酸素濃度投与などを行うことがあるが[233,234]、このような対応によって血管拡張薬など HPV 反応を抑制する薬物の投与と同様の機序で吸入麻酔薬に関しての肺内シャントが改善されず、結果として血液中吸入麻酔薬濃度の低下が遷延する可能性もある。今回は sevoflurane における推定効果部位濃度変化の定量を行ったが、米国での試算で desflurane は sevoflurane と比較して約 2 倍のコストがかかるものの[235]、desflurane 使用後の認知能力

の回復が明らかに早く覚醒の質が良好である[236]。 今後は日本において desflurane の使用も増加すると考えられ、 血液ガス分配係数の違い (0.45 for desflurane, 0.65 for sevoflurane) も考慮に入れた変化量の予測も必要である。 必要以上の高濃度による覚醒遅延を避けつつ術中覚醒記憶を防止するためにも、 高い弁別能を有する正確な麻酔深度モニターの開発や、 個々の臨床状況に応じた吸入麻酔薬の薬理動態におけるさらなる解明が今後の課題といえる。

## 第7章. 謝辞

はじめに、研究当初よりご指導を賜りました東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 生体管理医学講座救急医学教授の矢作直樹先生に感謝申し上げます。

また、多くのご助言を頂き本研究を終始一貫してサポートして下さった帝京大学医学部麻酔科准教授（元 春日部中央総合病院麻酔科部長）の原芳樹医学博士に感謝申し上げます。

（株）丸石製薬中央研究所の主任研究員である王鞍孝子博士には膨大なサンプルのデータ解析、研究の方向性への貴重な助言をいただき、本研究の根幹をなすご協力をいただきました。この場を持ちまして、王鞍孝子博士と丸石製薬株式会社に深く御礼申し上げる次第です。

最後に、研究にご協力いただきました医療法人財団明理会 春日部中央総合病院の手術室スタッフおよび東京大学医学部附属病院救急集中治療部のスタッフの皆様に心より感謝いたします。

（本研究は、平成22年度東京大学大学院博士課程研究遂行協力制度による学術研究業務委嘱により行われた。）



## 第8章. 引用文献

- 1 Whelan RL, Fleshman JW, Fowler DL, editors. The SAGES manual. Perioperative care in minimally invasive surgery. New York: Springer; 2006.
- 2 Matsuse S, Maruyama A, Hara Y. Nitrogenous subcutaneous emphysema caused by spray application of fibrin glue during retroperitoneal laparoscopic surgery. *Journal of Anesthesia* 2011;3:120-5.
- 3 Brodsky JB, Lemmens HJ. The history of anesthesia for thoracic surgery. *Minerva anesthesiologica* 2007;73:513-24.
- 4 Domino KB, Borowec L, Alexander CM, Williams JJ, Chen L, Marshall C, Marshall BE. Influence of isoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. *Anesthesiology* 1986;64:423-9.
- 5 Ishibe Y, Gui X, Uno H, Shirokawa Y, Umeda T, Suekane K. Effect of sevoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the perfused rabbit lung. *Anesthesiology* 1993;79:1348-53.
- 6 Loer SA, Scheeren TW, Tarnow J. Desflurane inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated rabbit lungs. *Anesthesiology* 1995;83:552-6.
- 7 Kellow NH, Scott AD, White SA, Feneck RO. Comparison of the effects of propofol and isoflurane anaesthesia on right ventricular function and shunt fraction during thoracic surgery. *Br J Anaesth* 1995;75:578-82.
- 8 Abe K, Shimizu T, Takashima M, Yoshiya I. The effects of propofol, isoflurane and sevoflurane on oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation. *Anesth Analg* 1998;87:1164-9.
- 9 Joshi GP. Inhalational techniques in ambulatory anesthesia. *Anesthesiol Clin North America* 2003;21:263-72.
- 10 MacKrell TN. An electrical teaching model. In: Papper EM, Kitz RJ, editors. Uptake and distribution of anesthetic agents. New York, NY: McGraw-Hill; 1963. p. 215-23.
- 11 Eger EI, Severinghaus JW. Effect of uneven pulmonary distribution of blood and gas on induction with inhalational anesthetics. *Anesthesiology* 1964;25:620-5.
- 12 Stoelting RK, Longnecker DE. Effect of right-to-left shunt on rate of increase in arterial anesthetic concentration. *Anesthesiology* 1972;36:352-6.
- 13 Severinghaus, JW. Role of lung factors. In: Papper EM, Kitz RJ, editors. Uptake and distribution of anesthetic agents. New York, NY: McGraw-Hill; 1963. p. 59-71.

- 14 Mapleson WW. An electric analogue for uptake and exchange of inert gases and other agents. *J Appl Physiol* 1963;18:197-204.
- 15 Cullen DJ, Eger EI, Stevens WC, Smith NT, Cromwell TH, Cullen BF, Gregory GA, Bahlman SH, Dolan WM, Stoelting RK, Fourcade HE. Clinical Signs of Anesthesia. *Anesthesiology* 1972;36:21-36.
- 16 Matsuse S, Hara Y, Ohkura T. The possible influence of pulmonary arterio-venous shunt and hypoxic pulmonary vasoconstriction on arterial sevoflurane concentration during one-lung ventilation. *Anesth Analg* 2011;358:1097-108.
- 17 Myles PS. Prevention of awareness during anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21:345-55.
- 18 Leslie K. Recovery from bispectral index guided anaesthesia in a large randomized controlled trial of patients at high risk of awareness. *Anaesth intensive care* 2005;33:443-51.
- 19 American society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology* 2006;104:847-64.
- 20 Ghoneim MM, Block RI. Learning and memory during general anesthesia, an update. *Anesthesiology* 1997;87:387.
- 21 Schwender D, Kunze-Kronawitter H, Dietrich P, Klasing S, Forst H, Madler C. Conscious awareness during general anaesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. *Br J Anaesth* 1998;80:133-9.
- 22 Ranta SO, Laurila R, Saario J, Ali-Melkkilä T, Hynynen M. Awareness with recall during general anesthesia: incidence and risk factors. *Anesth Analg* 1998;86:1084-9.
- 23 Samuelsson P, Brudin L, Sandin RH. Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients. *Anesthesiology* 2007;106:26-32.
- 24 Hoffman WE, Cunningham F, James MK, Baughman VL, Albrecht RF. Effects of remifentanyl, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993;79:107-13.
- 25 Lu CC, Tsai CS, Ho ST, Chen WY, Wong CS, Wang JJ, Hu OYP, Lin CY. Pharmacokinetics of sevoflurane uptake into the brain and body. *Anaesthesia* 2003;58:951-6.
- 26 Pandit JJ. The analysis of variance in anaesthetic research: statistics, biography and history. *Anaesthesia* 2010;65:1212-20.

- 27 Matsuse S, Hara Y, Ohkura T, Yahagi N. Quantitative analysis of changes in blood concentrations and "presumed effect-site concentration" of sevoflurane during one-lung ventilation. *Anaesthesia* 2012;23:323-6.
- 28 Urban BW, Bleckwenn M. Concepts and correlations relevant to general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002;89:3-16.
- 29 Matsuki A. Annals of anesthetic history. Seishu Hanaoka, a Japanese pioneer in anesthesia. *Anesthesiology* 1970;32:446-50.
- 30 Long CW. An account of the first use of sulphuric ether by inhalation as an anaesthetic in surgical operations. *Southern medical and surgical journal* 1849;5:705-13.
- 31 Boland FK. *The first anesthetic: the story of Crawford Long*. Athens, GA: University of Georgia Press; 1950.
- 32 Dejong RH, Wagman IH. Physiologic mechanisms of peripheral nerve block by local anesthetics. *Anesthesiology* 1963;24:684-727.
- 33 Antognini JF, Carstens EE. Anesthesia, amnesia, and the amygdala: reducing the fear of intraoperative awareness. *Anesthesiology* 2005;102:711-2.
- 34 Antognini JF, Carstens E. In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth* 2002;89:156-66.
- 35 Lundy JS. Balanced anesthesia. *Minn Med* 1926;9:399.
- 36 Little DM, Stephen CR. Modern balanced anesthesia; a concept. *Anesthesiology* 1954;15:246-61.
- 37 Woodbridge PD. Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology* 1957;18:536-50.
- 38 Eger EI, Liu J, Koblin DD, Laster MJ, Taheri S, Halsey MJ, Ionescu P, Chortkoff BS, Hudlicky T. Molecular properties of the "ideal" inhaled anesthetic: Studies of fluorinated methanes, ethanes, propanes, and butanes. *Anesth Analg* 1994;79:245-51.
- 39 Eger EI. Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:3-10.
- 40 Saidman LJ. The role of desflurane in the practice of anesthesia. *Anesthesiology* 1991;74:399-401.
- 41 Boivin J. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 1997;54:541-8.
- 42 Langbein T, Sonntag H, Trapp D, Hoffmann A, Malms W, Röth EP, Mörs V, Zellner R. Volatile anaesthetics and the atmosphere: atmospheric lifetimes and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane. *Br J Anaesth* 1999;82:66-73.

- 43 Sulbaek Andersen MP, Sander SP, Nielsen OJ, Wagner DS, Sanford TJ, Wallington TJ. Inhalation anaesthetics and climate change. *Br J Anaesth* 2010;105:760-6.
- 44 Cramers CA, Trimbos HF. Development of an on-line analyzer for organic anesthetics in inspiratory and end-tidal gas. *J Chromatogr* 1976;119:71-84.
- 45 Eger EI. Age, minimum anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesth Analg* 2001;93:947-53.
- 46 Eger EI. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994;80:906-22.
- 47 Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ. Sevoflurane: A new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg* 1975;54:758-65.
- 48 Vitcha J. A history of forane. *Anesthesiology* 1971;35:4-7.
- 49 Satoh H, Martin BM, Schulick AH, Christ DD, Kenna JG, Pohl LR. Human anti-endoplasmic reticulum antibodies in sera of patients with halothane-induced hepatitis are directed against a trifluoroacetylated carboxylesterase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:322-6.
- 50 Laster M, Johnson B, Eger EI, Taheri S. A method for testing for epinephrine-induced arrhythmias in rats. *Anesth Analg* 1990;70:654-7.
- 51 Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, Weiskopf RB, Rampil IJ, Waskell L, Eger EI. Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth Analg* 1991;73:180-5.
- 52 Targ AG, Yasuda N, Eger EI, Huang G, Vernice GG, Terrell RC, Koblin DD. Halogenation and anesthetic potency. *Anesth Analg* 1989;68:599-602.
- 53 Eger EI, Saidman LJ. Illustrations of inhaled anesthetic uptake, including intertissue diffusion to and from fat. *Anesth Analg* 2005;100:1020-33.
- 54 Behne M, Wilke HJ, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:13-26.
- 55 Hitt BA, Mazze RI, Cook TL, Beppu WJ, Kosek JC. Thermoregulatory defect in rats during anesthesia. *Anesth Analg* 1977;56:9-15.
- 56 Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane - a long-awaited volatile anaesthetic. *Br J Anaesth* 1996;76:435-45.
- 57 Morisaki H, Suzuki G, Miyazawa N, Kiichi Y, Misaki T, Suzuki A. A clinical trial of sevoflurane in children for herniorrhaphy. *J Anesth* 1988;2:94-7.
- 58 Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, Downey JM. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology* 1997;86:699-709.
- 59 Annecke T, Kubitz JC, Kahr S, Hilberath JM, Langer K, Kemming GI, Rehm M, Bittmann I, Conzen PF. Effects of sevoflurane and propofol on ischaemia-

- reperfusion injury after thoracic-aortic occlusion in pigs. *Br J Anaesth* 2007;98:581-90.
- 60 Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA, Lockhart S, Eger EI, Koblin D, Lu G, Wilson C. Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology* 1994;80:545-9.
- 61 Hayashi Y, Sumikawa K, Tashiro C, Yamatodani A, Yoshiya I. Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane, and isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 1988;69:145-7.
- 62 Weiskopf RB, Eger EI, Holmes MA, Rampil IJ, Johnson B, Brown JG, Yasuda N, Targ AG. Epinephrine-induced premature ventricular contractions and changes in arterial blood pressure and heart rate during I-653, isoflurane, and halothane anesthesia in swine. *Anesthesiology* 1989;70:293-8.
- 63 Nyktari V, Papaioannou A, Volakakis N, Lappa A, Margaritsanaki P, Askitopoulou H. Respiratory resistance during anaesthesia with isoflurane, sevoflurane, and desflurane: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth* 2011;107:454-61.
- 64 Rooke GA, Choi JH, Bishop MJ. The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology* 1997;86:1294-9.
- 65 Goff MJ, Arain SR, Ficke DJ, Uhrich TD, Ebert TJ. Absence of bronchodilation during desflurane anesthesia: a comparison to sevoflurane and thiopental. *Anesthesiology* 2000;93:404-8.
- 66 Doi M, Ikeda K. Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1987;66:241-4.
- 67 Kuribayashi J, Sakuraba S, Kashiwagi M, Hatori E, Tsujita M, Hosokawa Y, Takeda J, Kuwana S. Neural mechanisms of sevoflurane-induced respiratory depression in newborn rats. *Anesthesiology* 2008;109:233-42.
- 68 Stucke AG, Stuth EA, Tonkovic-Capin V, Tonkovic-Capin M, Hopp FA, Kampine JP, Zuperku EJ. Effects of sevoflurane on excitatory neurotransmission to medullary expiratory neurons and on phrenic nerve activity in a decerebrate dog model. *Anesthesiology* 2001;95:485-91.
- 69 Stucke AG, Stuth EA, Tonkovic-Capin V, Tonkovic-Capin M, Hopp FA, Kampine JP, Zuperku EJ. Effects of halothane and sevoflurane on inhibitory neurotransmission to medullary expiratory neurons in a decerebrate dog model. *Anesthesiology* 2002;96:955-62.
- 70 Ramani R, Qiu M, Constable RT. Sevoflurane 0.25 MAC preferentially affects higher order association areas: a functional magnetic resonance imaging study

- in volunteers. *Anesth Analg* 2007;105:648-55.
- 71 Ishizeki J, Nishikawa K, Kubo K, Saito S, Goto F. Amnestic concentrations of sevoflurane inhibit synaptic plasticity of hippocampal CA1 neurons through gamma-aminobutyric acid-mediated mechanisms. *Anesthesiology* 2008;108:447-56.
- 72 Phelps EA. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:198-202
- 73 McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci* 2004;27:1-28.
- 74 Alkire MT, Nathan SV. Does the amygdala mediate anesthetic-induced amnesia?. *Anesthesiology* 2005;102:754-60.
- 75 Alkire MT, Gruver R, Miller J, McReynolds JR, Hahn EL, Cahill L. Neuroimaging analysis of an anesthetic gas that blocks human emotional memory. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:1722-7.
- 76 Alkire MT, Nathan SV, McReynolds JR. Memory enhancing effect of low-dose sevoflurane does not occur in basolateral amygdala-lesioned rats. *Anesthesiology* 2005;103:1167-73.
- 77 Tan T, Bhinder R, Carey M, Briggs L. Day-surgery patients anesthetized with propofol have less postoperative pain than those anesthetized with sevoflurane. *Anesth Analg* 2010;111:83-5.
- 78 Dundee JW, Moore J. Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia. IV. The effect of subanaesthetic concentrations of inhalation agents. *Br J Anaesth* 1960;32:453-9.
- 79 Zhang Y, Eger EI, Dutton RC, Sonner JM. Inhaled anesthetics have hyperalgesic effects at 0.1 minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 2000;91:462-6.
- 80 Bito H, Ikeda K. Degradation products of sevoflurane during low-flow anaesthesia. *Br J Anaesth* 1995;74:56-9.
- 81 Hanaki C, Fujii K, Morio M, Tashima T. Decomposition of sevoflurane by sodalime. *Hiroshima Journal of Medical Science* 1987;36:61-7.
- 82 Conzen PF, Kharasch ED, Czerner SFA, Artru AA, Reichle FM, Michalowski P, Rooke GA, Weiss BM, Ebert TJ. Low-flow sevoflurane compared with low-flow isoflurane anesthesia in patients with stable renal insufficiency. *Anesthesiology* 2002;97:578-84.
- 83 Frink EJ, Malan TP, Morgan SE, Brown EA, Malcomson M, Brown BR. Quantification of the degradation products of sevoflurane in two CO<sub>2</sub>

- absorbants during low-flow anesthesia in surgical patients. *Anesthesiology* 1992;77:1064-9.
- 84 Eger EI, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Weiskopf RB. Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997;85:1154-63.
- 85 Eger EI, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, Gong D, Sonner J, Weiskopf RB. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997;84:160-8.
- 86 Saidman LJ, Eger EI. Safety of low-flow sevoflurane anesthesia in patients with chronically impaired renal function is not proven. *Anesthesiology* 2003;99:752-4.
- 87 Frink EJ. The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995;81:46-50.
- 88 Van Aken H, Van Hemelrijck J. Influence of anesthesia on cerebral blood flow and cerebral metabolism: an overview. *Agressologie* 1991;32:303-6.
- 89 Iijima T, Nakamura Z, Iwao Y, Sankawa H. The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patients with epilepsy. *Anesth Analg* 2000;91:989-95.
- 90 Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, 9th ed. McGraw-Hill: New York, NY; 2006. p. 3-27.
- 91 Hendrickx, JFA, Wolf AD. Special aspects of pharmacokinetics of inhalational anesthesia. In: Schüttler J, Schwilden H, editors. *Modern anesthetics. Handbook of experimental pharmacology* vol. 182. Berlin: Springer-Verlag; 2008. p. 159-86.
- 92 Carpenter RL, Eger EI. Alveolar-to-arterial-to-venous anesthetic partial pressure differences in humans. *Anesthesiology* 1989;70:630-5.
- 93 Eger EI. Concentration versus partial pressure: which is important? *Anesthesiology* 1986;65:122-3.
- 94 Eger EI. Uptake of inhaled anesthetics: the concentration and second gas effects. In: *Anesthetic uptake and action*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1974. p. 113-21.
- 95 Eger EI. The effect of inspired concentration on the rate of rise of alveolar concentration. *Anesthesiology* 1963;24:153-7.

- 96 Eger EI. Ventilation, circulation and uptake. In: Anesthetic uptake and action. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1974. p. 122-45.
- 97 Eger EI. Uptake and distribution. In: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 131-53.
- 98 Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, Weiskopf RB, Liu J, Laster M, Taheri S, Peterson NA. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1991;72:316-24.
- 99 Carpenter RL, Eger EI, Johnson BH, Unadkat JD, Sheiner LB. Pharmacokinetics of inhaled anesthetics in humans: measurements during and after the simultaneous administration of enflurane, halothane, isoflurane, methoxyflurane, and nitrous oxide. *Anesth Analg* 1986;65:575-82.
- 100 Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, Weiskopf RB, Johnson BH, Freire BA, Fassoulaki A. Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 1991;74:489-98.
- 101 Yasuda N, Targ AG, Eger EI, Johnson BH, Weiskopf RB. Pharmacokinetics of desflurane, sevoflurane, isoflurane, and halothane in pigs. *Anesth Analg* 1990;71:559-602.
- 102 Eger EI, Shafer SL. Tutorial: context-sensitive decrement times for inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 2005;101:688-96.
- 103 Koblin DD. Inhaled anesthetics: mechanisms of action. In: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 105-130.
- 104 Eger EI, Koblin DD, Harris RA, Kendig JJ, Pohorille A, Halsey MJ, Trudell JR. Hypothesis: inhaled anesthetics produce immobility and amnesia by different mechanisms at different sites. *Anesth Analg* 1997;84:915-8.
- 105 Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 2003;348:2110-24.
- 106 Sonner JM, Antognini JF, Dutton RC, Flood P, Gray AT, Harris RA, Homanics GE, Kendig J, Orser B, Raines DE, Trudell J, Vissel B, Eger EI. Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 2003;97:718-40
- 107 Solt K, Forman SA. Correlating the clinical actions and molecular mechanisms of general anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:300-6.
- 108 Eger EI, Raines DE, Shafer SL, Hemmings HC, Sonner JM. Is a new paradigm needed to explain how inhaled anesthetics produce immobility? *Anesth Analg* 2008;107:832-48.
- 109 Bibra Ev, Harleß E. Die Wirkung des Schwefeläthers in chemischer und



- physiologischer Beziehung. Erlangen, Germany: Heyder; 1847.
- 110 Leake CD. Claude Bernard and anesthesia. *Anesthesiology* 1971;35:112-3.
- 111 Overton E. Studien über die Narkose zugleich ein Beitrag zur Allgemeinen Pharmakologie. Jena, Germany: Verlag von Gustav Fischer; 1901.
- 112 Meyer HH. Theorie der Alkoholnarkose. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1899; 42:109-18.
- 113 Lynch C. Meyer and Overton revisited. *Anesth Analg* 2008;107:864-7.
- 114 Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965;26:756-63.
- 115 Quasha AL, Eger EI, Tinker JH. Determination and applications of MAC. *Anesthesiology* 1980;53:315-34.
- 116 Taheri S, Laster MJ, Liu J, Eger EI, Halsey MJ, Koblin DD. Anesthesia by n-alkanes not consistent with the Meyer-Overton hypothesis: Determinations of solubilities of alkanes in saline and various lipids. *Anesth Analg* 1993;77:7-11.
- 117 Pringle MJ, Brown KB, Miller KW. Can the lipid theories of anesthesia account for the cutoff in anesthetic potency in homologous series of alcohols?". *Mol Pharmacol* 1981;19:49-55.
- 118 Liu J, Laster MJ, Taheri S, Eger EI, Koblin DD, Halsey MJ. Is there a cutoff in anesthetic potency for the normal alkanes?. *Anesth Analg* 1993;77:12-8.
- 119 Franks NP, Lieb WR. The structure of lipid bilayers and the effects of general anaesthetics. An x-ray and neutron diffraction study. *J Mol Biol* 1979;133:469-500.
- 120 Franks NP, Lieb WR. Partitioning of long-chain alcohols into lipid bilayers: Implications for mechanisms of general anesthesia. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 83:5116-20.
- 121 Cantor RS. Breaking the Meyer-Overton rule: predicted effects of varying stiffness and interfacial activity on the intrinsic potency of anesthetics. *Biophys J* 2001;80:2284-97.
- 122 Eckenhoff RG, Johansson JS. Molecular interactions between inhaled anesthetics and proteins. *Pharmacol Rev* 1997;49:343-67.
- 123 Horishita T, Eger EI, Harris RA. The effects of volatile aromatic anesthetics on voltage-gated Na<sup>+</sup> channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesth Analg* 2008;107:1579-86.
- 124 Zhang Y, Sharma M, Eger EI, Laster MJ, Hemmings HC, Harris RA. Intrathecal veratridine administration increases minimum alveolar concentration in rats. *Anesth Analg* 2008;107:875-8.

- 125 Jenkins A, Lobo IA, Gong D, Trudell JR, Solt K, Harris RA, Eger EI. General anesthetics have additive actions on three ligand gated ion channels. *Anesth Analg* 2008;107:486-93.
- 126 Laster MJ, Zhang Y, Eger EI, Shnayderman D, Sonner JM. Alterations in spinal, but not cerebral, cerebrospinal fluid Na<sup>+</sup> concentrations affect the isoflurane minimum alveolar concentration in rats. *Anesth Analg* 2007;105:661-5.
- 127 Ries CR, Puil E. Ionic mechanism of isoflurane's actions on thalamocortical neurons. *J Neurophysiol* 1999;81:1802-9.
- 128 Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ, Koltchine VV, Krasowski MD, Finn SE, Mascia MP, Valenzuela CF, Hanson KK, Greenblatt EP, Harris RA, Harrison NL. Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA(A) and glycine receptors. *Nature* 1997;389:385-9.
- 129 Greenblatt EP, Meng X. Divergence of volatile anesthetic effects in inhibitory neurotransmitter receptors. *Anesthesiology* 2001;94:1026-33.
- 130 Garcia PS, Kolesky SE, Jenkins A. General anesthetic actions on GABA<sub>A</sub> receptors. *Curr Neuropharmacol* 2010;8:2-9.
- 131 Forman SA, Chin VA. General anesthetics and molecular mechanisms of unconsciousness. *Int Anesthesiol Clin* 2008;46:43-53.
- 132 Glass PS. Anesthetic drug interactions: an insight into general anesthesia - its mechanism and dosing strategies. *Anesthesiology* 1998;88:5-6.
- 133 Tanelian DL, Kosek P, Mody I, MacIver MB. The role of the GABA<sub>A</sub> receptor/chloride channel complex in anesthesia. *Anesthesiology* 1993;78:757-76.
- 134 Mashour GA. Consciousness unbound: toward a paradigm of general anesthesia. *Anesthesiology* 2004;100:428-33.
- 135 Zhang Y, Laster MJ, Hara K, Harris RA, Eger EI, Stabernack CR, Sonner JM. Glycine receptors mediate part of the immobility produced by inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 2003;96:97-101.
- 136 Fink BR, Mikawa K. A simplified method for the measurement of volatile anesthetics in blood by gas chromatography. *Anesthesiology* 1970;32:451-5.
- 137 Hickey RF, Hajny RG, Betz WE, Eger EI. Gas chromatographic analysis of helium in nitrous oxide. *Anesthesiology* 1974;40:73-4.
- 138 Smith MA, Sapsed-Byrne SM, Lockwood GG. A new method for measurement

- of anaesthetic partial pressure in blood. *Br J Anaesth* 1997;78:449-52.
- 139 Mashour GA. Integrating the science of consciousness and anesthesia. *Anesth Analg* 2006;103:975-82.
- 140 Guedel AE. Third stage ether anesthesia: a sub-classification regarding the significance of the position and movements of the eyeball. *Am J Surg* 1920;34:53-7.
- 141 Rau V, Iyer SV, Oh I, Chandra D, Harrison N, Eger EI, Fanselow MS, Homanics GE, Sonner JM. Gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha 4 subunit knockout mice are resistant to the amnestic effect of isoflurane. *Anesth Analg* 2009;109:1816-22.
- 142 Mashour GA, Orser BA, Avidan MS. Intraoperative awareness: from neurobiology to clinical practice. *Anesthesiology* 2011;114:1218-33.
- 143 Tulving E, Thomson DM. Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review* 1973;80:352-73.
- 144 Grady CL, McIntosh AR, Horwitz B, Maisog JM, Ungerleider LG, Mentis MJ, Pietrini P, Schapiro MB, Haxby JV. Age-related reductions in human recognition memory due to impaired encoding. *Science* 1995;269:218-21.
- 145 Iselin-Chaves IA, Willems SJ, Jermann FC, Forster A, Adam SR, Van der Linden M. Investigation of implicit memory during isoflurane anesthesia for elective surgery using the process dissociation procedure. *Anesthesiology* 2005;103:925-33.
- 146 Williams LM, Das P, Liddell BJ, Kemp AH, Rennie CJ, Gordon E. Mode of functional connectivity in amygdala pathways dissociates level of awareness for signals of fear. *J Neurosci* 2006;26:9264-71.
- 147 Cahill L, McGaugh JL. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci* 1998;21:294-9.
- 148 Alkire, MT. Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science* 2008;322:876-80.
- 149 Moller DH, Rampil IJ. Spectral entropy predicts auditory recall in volunteers. *Anesth Analg* 2008;106:873-9.
- 150 Errando CL, Sigl JC, Robles M, Calabuig E, García J, Arocas F, Higuera R, Del Rosario E, López D, Peiró CM, Soriano JL, Chaves S, Gil F, García-Aguado R. Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. *Br J Anaesth* 2008;101:178-85.
- 151 Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW. Awareness during

- anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999;90:1053-61.
- 152 Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anesthesia. *Facts and feelings. Anesthesiology* 1993;79:454-64.
- 153 Myles PS, Symons JA, Leslie K. Anaesthetists' attitudes towards awareness and depth-of-anaesthesia monitoring. *Anaesthesia* 2003;58:11-16.
- 154 Leslie K, Davidson AJ. Awareness during anesthesia: a problem without solutions? *Minerva Anestesiologica* 2010;76:624-8.
- 155 Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, Domino KB. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg* 2004;99:833-9.
- 156 Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, Hantler C, Jacobsohn E, Evers AS. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008;358:1097-108.
- 157 Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarck C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000;355:707-11.
- 158 Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MM. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next?. *Br J Anaesth* 2006;97:85-94.
- 159 Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 2008;84:38-51.
- 160 Musizza B, Ribaric S. Monitoring the depth of anaesthesia. *Sensors* 2010;10:10896-935.
- 161 Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, Paloheimo M, Vakkuri A, Yli-Hankala A, Meriläinen P. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2004;48:154-61.
- 162 Koitabashi T. Integration of suppression ratio in the bispectral index. *J Anesth* 2004;18:141-43.
- 163 Ellerkmann RK, Liermann VM, Alves TM, Wenningmann I, Kreuer S, Wilhelm W, Roepcke H, Hoeft A, Bruhn J. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 2004;101:1275-82.
- 164 Aho AJ, Yli-Hankala A, Lyytikäinen LP, Jäntti V. Facial muscle activity, response entropy, and state entropy indices during noxious stimuli in propofol-nitrous oxide or propofol-nitrous oxide-remifentanyl anaesthesia without

- neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2009;102:227-33.
- 165 Aho AJ, Lyytikäinen LP, Yli-Hankala A, Kamata K, Jäntti V. Explaining 5 Entropy responses after a noxious stimulus, with or without neuromuscular blocking agents, by means of the raw electroencephalographic and electromyographic characteristics. *Br J Anaesth* 2011;106:69-76.
- 166 Feld J, Hoffman WE, Park H. Response entropy is more reactive than bispectral index during laparoscopic gastric banding. *J Clin Monit Comput* 2006;20:229-34.
- 167 Takamatsu I, Ozaki M, Kazama T. Entropy indices vs the bispectral index™ for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2006; 96:620-26.
- 168 Mathews DM, Cirullo PM, Struys MM, De Smet T, Malik RJ, Chang CL, Neuman GG. Feasibility study for the administration of remifentanyl based on the difference between response entropy and state entropy. *Br J Anaesth* 2007;98:785-91.
- 169 Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T, Viertiö-Oja H. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:145-53.
- 170 Gjerstad AC, Storm H, Hagen R, Huiku M, Qvigstad E, Raeder J. Comparison of skin conductance with entropy during intubation, tetanic stimulation and emergence from general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:8-15.
- 171 Demo script for M-Entropy, Datex Ohmeda, Datex Ohmeda division, Instrumentarium corporation 2003. Finland.
- 172 Riad W, Schreiber M, Saeed AB. Monitoring with EEG entropy decreases propofol requirement and maintains cardiovascular stability during induction of anaesthesia in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:684-8.
- 173 Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sandin R, Mustola S, Høymork S, Nyblom S, Talja P, Sampson T, van Gils M, Viertiö-Oja H. Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2005;103:274-9.
- 174 Aimé I, Verroust N, Masson-Lefoll C, Taylor G, Laloë PA, Liu N, Fischler M. Does monitoring bispectral index or spectral entropy reduce sevoflurane use? *Anesth Analg* 2006;103:1469-77.
- 175 Lehmann A, Schmidt M, Zeitler C, Kiessling AH, Isgro F, Boldt J. Bispectral index and electroencephalographic entropy in patients undergoing

- aortocoronary bypass grafting. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:751-60.
- 176 Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Buchinger H, Wilhelm W. A-line, bispectral index, and estimated effect-site concentrations: a prediction of clinical endpoints of anesthesia. *Anesth Analg* 2006;102:1141-6.
- 177 White PF, Tang J, Romero GF, Wender RH, Naruse R, Sloninsky A, Kariger R. A comparison of state and response entropy versus bispectral index values during the perioperative period. *Anesth Analg* 2006;102:160-7.
- 178 Wennervirta J, Salmi T, Hynynen M, Yli-Hankala A, Koivusalo AM, Van Gils M, Pöyhiä R, Vakkuri A. Entropy is more resistant to artifacts than bispectral index in brain-dead organ donors. *Intensive Care Med* 2007;33:133-6.
- 179 Rinaldi S, Consales G, De Gaudio AR. State entropy and bispectral index: correlation with end tidal sevoflurane concentrations. *Minerva Anesthesiol* 2007;73:39-48.
- 180 Inagawa M, Koitabashi T, Ichinohe T, Kaneko Y. A comparison of the monitoring qualities between entropy and bispectral index values during orthognatic surgery under sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2007;104:S-105.
- 181 Enlund M, Jansson P. A comparison of auditory evoked potentials and spectral EEG in the ability to detect marked sevoflurane concentration alterations and clinical events. *Ups J Med Sci* 2007;112:221-9.
- 182 Benumof JL. *Anesthesia for thoracic surgery*, 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1994.
- 183 Tuxen DV. Independent lung ventilation. In: Tobin MJ, editor. *Principles and practice of mechanical ventilation*, 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006. p. 573-94.
- 184 Benumof JL. Physiology of the open-chest and one lung ventilation. In: Kaplan JA, editor. *Thoracic Anesthesia*. New York, NY: Churchill Livingstone;1983. p. 299.
- 185 Wilson WC, Benumof JL. Anesthesia for thoracic surgery. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 1847-939.
- 186 Gray H. The Trachea and bronchi, XI. Splanchnology. In: *Anatomy of the human body*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1918. p. 1084-7.
- 187 Breatnach E, Abbott GC, Fraser RG. Dimensions of the normal human trachea. *Am J Roentgenol* 1984;142:903.
- 188 Holbert JM, Strollo DC. Imaging of the normal trachea. *J Thorac Imaging* 1995;10:171.

- 189 Gothard J, Kelleher A. Essentials of Cardiac and thoracic anaesthesia. Oxford: Butterworth Heinemann; 1999.
- 190 Campos JH. Current techniques for perioperative lung isolation in adults. *Anesthesiology* 2002;97:1295-301.
- 191 Gale JW, Waters RM. Closed endobronchial anesthesia in thoracic surgery. *J Thorac Surg* 1931;1:432-7.
- 192 Magill IW. Anaesthesia in thoracic surgery, with special reference to lobectomy. *Proc R Soc Med* 1936;19:643-53.
- 193 Carlens E. A new flexible double-lumen catheter for bronchspirometry. *J Thorac Surg* 1949;18:742-6.
- 194 Benumof JL, Partridge BL, Salvatierra C, Keating J. Margin of safety in positioning modern double-lumen endobronchial tubes. *Anesthesiology* 1987;67:729-38.
- 195 Hagihira S, Takashina M, Mori T, Yoshiya I. One lung ventilation in patients with difficult airways. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:186-88.
- 196 Hagihira S, Maki N, Kawaguchi M, Slinger P. Selective Bronchial Blockade in patients with pre-existing contra-lateral lung surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:638-42.
- 197 Hagihira S, Takashina M, Mashimo T. Application of a newly designed right-sided, double-lumen endobronchial tube in patients with a very short right mainstem bronchus. *Anesthesiology* 2008;109:565-8.
- 198 Conacher ID. Implications of a tracheal bronchus for adult anaesthetic practice. *Br J Anaesth* 2000;85:317-21.
- 199 Mallinckrodt™ airway management products quick reference guide, Broncho-Cath® endobronchial tube, Specialty endotracheal airways, Covidien products information.
- 200 Hammer GB, Fitzmaurice BG, Brodsky JB. Methods for single-lung ventilation in pediatric patients. *Anesth Analg* 1999;89:1426-9.
- 201 Tsujimoto S, Fujiwara S, Tashiro C. How to perform differential lung ventilation in pediatric cases? *Anesthesiology* 1999;91:327.
- 202 Wagner PD. Ventilation-Perfusion Relationships. *Ann Rev Physiol* 1980;42:235-47.
- 203 Glenny RW. Teaching ventilation/perfusion relationships in the lung. *Adv Physiol Edu* 2008;32:192-5.
- 204 Froese AB, Brian AC. Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology* 1974;41:242-55.
- 205 Svanberg L. Influence of posture on lung volumes, ventilation and circulation

- in normals. *Scand J Clin Lab Invest* 1957;9:1.
- 206 Rehder K, Sessler AD. Function of each lung in spontaneously breathing man anesthetized with thiopental-meperidine. *Anesthesiology* 1973;38:320.
- 207 Potgieter SV. Atelectasis: its evolution during upper urinary tract surgery. *Br J Anaesth* 1959;31:472.
- 208 Rehder K, Hatch DJ, Sessler AD, Fowler WS. The function of each lung of anesthetized and paralyzed man during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1972;37:16.
- 209 Larsson A, Jonmarker C, Lindahl SGE, Werner O. Lung function in the supine and lateral decubitus positions in anesthetized infants and children. *Br J Anaesth* 1989;62:378.
- 210 Baraka A, Moghrabi R, Yazigi A. Unilateral pulmonary oedema/atelectasis in the lateral decubitus position. *Anaesthesia* 1987;42:171.
- 211 Bradford JR, Dean HP. The Pulmonary Circulation. *The Journal of physiology* 1894;16:3-158.
- 212 Roy CS, Sherrington CS. On the regulation of the blood-supply of the brain. *The Journal of physiology* 1890;11:85-158.
- 213 von Euler US, Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta physiologica Scandinavica* 1946;12:301-20.
- 214 Marshall BE, Marshall C. Continuity of response to hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 1980;59:189.
- 215 Mehta JP, Campian JL, Guardiola J, Cabrera JA, Weir EK, Eaton JW. Generation of oxidants by hypoxic human pulmonary and coronary smooth-muscle cells. *Chest* 2008;133:1410-4.
- 216 Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT, Ghofrani HA, Gudermann T, Schulz R, Seeger W, Grimminger F, Weissmann N. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. *Eur Respir J* 2008;32:1639-51.
- 217 Ng A, Swanevelder J. Hypoxaemia during one-lung anaesthesia. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2010;10:117-22.
- 218 Ng A, Swanevelder J. Hypoxaemia associated with one-lung anaesthesia: new discoveries in ventilation and perfusion. *Br J Anaesth* 2011;106:761-3.
- 219 Liu R, Ueda M, Okazaki N, Ishibe Y. Role of potassium channels in isoflurane- and sevoflurane-induced attenuation of hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated perfused rabbit lungs. *Anesthesiology* 2001;95:939-46.
- 220 Schwarzkopf K, Schreiber T, Gaser E, Preussler NP, Hueter L, Schubert H, Reik H, Karzai W. The effects of xenon or nitrous oxide supplementation on systemic oxygenation and pulmonary perfusion during one-lung ventilation in



- pigs. *Anesth Analg* 2005;100:335-9.
- 221 Evans AM, Hardie DG, Peers C, Mahmoud A. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: mechanisms of oxygen-sensing. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:13-20.
- 222 Benumof JL. Isoflurane anesthesia and arterial oxygenation during one-lung ventilation. *Anesthesiology* 1986;64:419-22.
- 223 Marshall C, Lindgren L, Marshal BE. Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in rat lungs. *Anesthesiology* 1984;60:304-8.
- 224 Pruszkowski O, Dalibon N, Moutafis M, Jugan E, Law-Koune JD, Laloë PA, Fishler M. Effects of propofol vs sevoflurane on arterial oxygenation during one-lung ventilation. *Br J Anaesth* 2007;98:539-44.
- 225 Kerbaul F, Bellezza M, Guidon C, Roussel L, Imbert M, Carpentier JP, Auffray JP. Effects of sevoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Br J Anaesth* 2000;85:440-5.
- 226 Fassoulaki A, Lockhart SH, Freire BA, Yasuda N, Eger EI, Weiskopf RB, Johnson BH. Percutaneous loss of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 1991;74:479-83.
- 227 Larsen B, Seitz A, Larsen R. Recovery of cognitive function after remifentanyl-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2000;90:168-74.
- 228 Iwata M, Inoue S, Kawaguchi M, Takahama M, Tojo T, Taniguchi S, Furuya H. Jugular bulb venous oxygen saturation during one-lung ventilation under sevoflurane- or propofol-based anesthesia for lung surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:71-6.
- 229 De Conno E, Steurer MP, Wittlinger M, Zalunardo MP, Weder W, Schneiter D, Schimmer RC, Klaghofer R, Neff TA, Schmid ER, Spahn DR, Z'graggen BR, Urner M, Beck-Schimmer B. Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. *Anesthesiology* 2009;110:1316-26.
- 230 Eger EI, Babad AA, Regan MJ, Larson CP, Shargel R, Severinghaus JW. Delayed approach of arterial to alveolar nitrous oxide partial pressures in dog and in man. *Anesthesiology* 1966;27:288-97.
- 231 Eger EI, Bahlman SH. Is the end-tidal anesthetic partial pressure an accurate measure of the arterial anesthetic partial pressure? *Anesthesiology*

- 1971;35:301-3.
- 232 Lemmens HJ, Saidman LJ, Eger EI, Laster MJ. Obesity modestly affects inhaled anesthetic kinetics in humans. *Anesth Analg* 2008;107:1864-70.
- 233 Karzai W, Schwarzkopf K. Hypoxemia during one-lung ventilation. Prediction, prevention, and treatment. *Anesthesiology* 2009;110:1402-11.
- 234 Rozé H, Lafargue M, Ouattara A. Case scenario: Management of intraoperative hypoxemia during one-lung ventilation. *Anesthesiology* 2011;114:167-74.
- 235 Eger EI. Cost in several flavors. *Anesth Analg* 2010;110:276-7.
- 236 Bailey JM. Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 1997;85:681-6.