

ガスクロマトグラフィーによる吸入麻酔剤の 血液及び脳脊髄液への移行に関する研究

京都大学医学部麻酔学教室（指導：稲本 晃）

奥 田 佳 朗

（原稿受付 昭和43年7月10日）

A Study on Passage of Inhalation Anesthetics from Blood into Cerebrospinal Fluid with Gas Chromatography

by

YOSHIAKI OKUDA

From the Department of Anesthesiology, Kyoto University, School of Medicine.

(Director : Prof. Dr. AKIRA INAMOTO)

The purpose of this study is to evaluate the importance of water-solubility and blood-solubility in the distribution of six inhalation anesthetics, nitrous oxide, cyclopropane, halothane, chloroform, diethyl ether, and methoxyflurane, between blood and cerebrospinal fluid (CSF). The concentration of inhalation anesthetics in blood and cerebrospinal fluid was determined by gas chromatography. Experiments were carried out with adult five dogs of either sex. At a constant level of inspired concentration, CSF/blood concentration ratios of these agents were comparable to the ratios water-solubility : blood-solubility (water/blood ratios) at the steady state. On our measurement, the water-solubility (water/gas ratio at 37°C) and the blood-solubility (blood/gas ratio at 37°C) were nitrous oxide, 0.424, 0.443, cyclopropane, 0.205, 0.408, halothane, 0.82, 2.00, chloroform, 3.70, 8.35, diethyl ether, 14.2, 11.8, and methoxyflurane, 4.43, 11.9, so that, the water/blood ratios at 37°C were nitrous oxide 0.957, cyclopropane 0.502, halothane 0.410, chloroform 0.413, diethyl ether 1.203, and methoxyflurane 0.372. The CSF/blood ratios at the steady state were nitrous oxide 0.960, cyclopropane 0.435, halothane 0.409, chloroform 0.430, diethyl ether 1.130, and methoxyflurane 0.311. Therefore, it was thought that inhalation anesthetics were distributed between blood and extracellular fluid in the central nervous system according to water/blood ratios of each agents.

目 次

第1章 緒言	第4章 結果
第2章 実験方法	第5章 考案
第1節 麻酔剤の脳脊髄液-血液分配係数の測定	第6章 結語
第2節 麻酔剤の水及び血液に対する溶解度の測定	附録〔I〕
第3章 分析	附録〔II〕
第1節 Ampoule crash 法	附録〔III〕
第2節 水蒸気 precut 法	文献

第1章 緒 言

血液から中枢神経系への薬物の移行について、近年莫大な研究がなされてきた。その多くは薬物の中枢神経系への透過の難易の理由を説明しようとしている。1959年、Mayer, Maickel, Brodieは、i) 薬物は単純な拡散によつて中枢神経系へ透過する。ii) その透過率を決定する因子は薬物の解離恒数 (dissociation constant) 及びイオン化していない分子の脂肪溶解度 (lipid-solubility) であり、かつ血液と中枢神経系との境界は脂質性関門 (lipoid barrier) の性質をもつ。iii) 従つて脂肪によく溶ける薬物に対しては関門はない。iv) 体外から投与された薬物に対して、血液-脳脊髄液関門 (blood-CSF barrier) と血液-脳関門 (blood-brain barrier) の性質は同じである。という4点を結論づけている¹⁾。1958年 Rall, StaBenau, Zubrodは弱有機酸及び弱有機塩基が血漿から脳脊髄液へ移行する場合、そのイオン化していない部分が優先的に透過すること、さらにその有機化合物の解離恒数及び血漿と脳脊髄液のpH較差 (pH-gradient) から恒常状態におけるその物質の脳脊髄液-血漿分配係数 (CSF/plasma ratio) を予測し、実測値と一致することを示した²⁾。1960年、Brodie, Kurz, Schankerは物理的性質の異なる14種類の有機化合物について脳脊髄液への移行を観察した結果、i) 血漿中でイオン化しない化合物の透過率は、脂肪溶解度によつて決まる。ii) イオン化しやすい化合物では、イオン化していない分子濃度によつて透過率が決まる、としている³⁾。1955年、Daysonは blood-CSF barrier と blood-brain barrier とは、薬物の透過性という薬理学的意味に関して非常によく似た性質をもっているが、解剖学的には全く異なるものであることを示している。即ち、blood-CSF barrier は主として脈絡膜叢の上皮からなり、blood-brain barrier は脳毛細血管壁と、それをとりまく膠細胞層からなる。脂肪によく溶ける薬物は blood-brain barrier を容易に通過し、かつ上衣 (ependyma) 及び軟膜 (pia mater) を経て、脈絡膜叢から遠く離れていて血液と平衡に達していないような脳脊髄液の部分へも拡散していくとしている⁴⁾。このようにして、blood-brain barrier を通過した薬物は、細胞外液へ溶け込んだ後、脳組織の各部分へそれぞれ異なつた率で透過する。1961年 Roth, Barlow は、ネコの脳を用いて autoradiographic に phenobarbital と urea が灰白質へは速やかに、白質へは緩徐に透過することを示した⁵⁾。従つて、吸入麻酔剤が血液から脳組織へ移行し

ていく場合も、その一段階として blood-brain barrier を通過した後、細胞外液に溶け込むと考えられる。ここで blood-CSF barrier と blood-brain barrier とは薬理的性質が同じであるとの説が正しいとするならば、脳脊髄液への吸入麻酔剤の移行と分布を観察することによつて、吸入麻酔剤が脳組織の細胞外液へどのように移行し、かつ分布するか——即ち、blood-brain barrier の吸入麻酔剤に対する態度——を推測することができる。著者は、以上の考えにもとづき、nitrous oxide, cyclopropane, diethyl ether, halothane, chloroform, methoxyflurane の6種類の吸入麻酔剤について、これらを一定濃度で吸入させたときの動脈血及び脳脊髄液中の麻酔剤濃度比の時間的推移を観察し、かつ上記麻酔剤の水及び血液への溶解度-温度曲線を作成し、その結果について考察した。

第2章 実験方法

第1節 麻酔剤の脳脊髄液-血液分配係数 (CSF/Blood ratio) の測定

実験動物には8~15kgの雑種成犬を用い、thiopental を5~10mg/kg 静注して気管内挿管し、succinylcholine chloride を30mg 筋注して非働化した後、Takaokaの呼吸器により酸素で調節呼吸を行なつた。分時換気量は動脈血炭酸ガス分圧を35~45mmHgに保つように調節した。体温は直腸温で37.0±0.5℃を維持するように管理した。脳脊髄液は長さ38mmの注射針 (18 gauge) で後頭下を穿刺し、先端を大槽 (cisterna magna) に刺入して留置し、適時その針を通して採取した。動脈血は股動脈に挿入した細管から採取した。これらの操作による出血は極く少量であるが、実験時間が長いとため乳酸加リンゲル液を10ml/kg/hour程度で点滴静注した。次に麻酔剤の吸入に際しては、各々の麻酔剤を単独に吸入させた場合、麻酔剤の吸収に直接関係する physiological parameters⁶⁾——即ち、心拍量、換気量、体重、肺容量及び特に脳での吸収に関しては脳血流量——をすべて一定にしなければ、麻酔剤の脳脊髄液への移行状態を麻酔剤相互間で比較することはできない。しかしこれらの physiological parameters の個体差をなくし、常に一定にすることは不可能であるから、数種の麻酔剤を同時に吸入させることによつて、麻酔剤相互間の比較を可能にした。麻酔剤の組合わせと吸入濃度は、i) nitrous oxide 30% と cyclopropane 10%, ii) diethyl ether 1~2% と halothane 0.5% と methoxyflurane 0.3%, iii) chloroform 0.7% と halothane 0.5%

%とmethoxyflurane 0.3%とした。i) 組では吸入時間を45分間とし、動脈血及び脳脊髄液の採取は吸入開始後、2, 5, 10, 20, 30, 15分とした。ii), iii)の組では吸入時間は120分間又は180分間とし、試料の採取は吸入開始後、5, 15, 30, 60, 90, 120, 180分とした。Nitrous oxideとcyclopropaneは麻酔器の流量計を通して濃度を決め、diethyl etherはcopper kettleを、halothaneとchloroformはFluotec[®]を、methoxyfluraneはPentec[®]を気化器として用いて濃度を決めた。従つて吸入濃度の誤差は避けられないが、一実験の全過程にわたり濃度が一定であるようにgaschromatographで適時測定を行なつた。血液及び脳脊髄液中の麻酔剤の濃度もgaschromatographで測定した。

第2節 麻酔剤の水及び血液に対する溶解度の測定

上記の6種類の麻酔剤について水及び血液に対する溶解度を15～40℃の温度範囲で測定し、溶解度-温度曲線を作成した。溶解度の表現は、ある一定温度で平衡に達した気相と液相の麻酔剤濃度比、即ち分配係数(partition coefficient)⁷⁾を使つた。この場合、液相は水又は血液で、気相は空気である。溶解度を測定するときの麻酔剤の分圧は、臨床に使用する程度に分圧、即ちnitrous oxideは400～500mmHg, cyclopropaneは200～300mmHg, diethyl etherは20～30mmHg, halothaneは5～10mmHg, chloroformは15～20mmHg, methoxyfluraneは3～6mmHgとした。まず20mlの注射器に水又は血液10mlを採り、次にその中へ空気を10ml吸い込み、注射器をゴム栓で密閉し、揮発性麻酔剤の場合はmicrosyringeで数μlの麻酔剤を注射器内へ注入した。ガス麻酔剤——nitrous oxideとcyclopropane——の場合は、先に100%の麻酔剤を注射器に入れ、次に空気を吸い込んで適当な濃度に稀釈した後、全量を10mlとしてから水又は血液を10ml吸い込みゴム栓をした。この注射器を恒温槽内で約20分間振盪し、気相、液相間で麻酔剤を平衡に達せしめたのち、気相と液相の麻酔剤濃度をgaschromatographで測定して、その濃度比、即ち分配係数を計算した。このようにして、約5℃の間隔で15℃～40℃の溶解度を実測して溶解度-温度曲線を画いた。

第3章 分 析

麻酔剤の濃度測定は島津製作所のgaschromatograph GC-1Cで行なつた。血液中あるいは脳脊髄液中などの液体中に溶解している麻酔剤の濃度をgaschromatographを用いて測定する場合の問題点は、i) 液体中か

ら麻酔剤をどのように抽出するか。ii) 抽出に際して発生する水蒸気をどのように処置するか。の2点である。著者は試料導入装置にampoule crash法及び水蒸気precut法を採用してこれらの問題点を解決した。

第1節 Ampoule crash法⁸⁾

試料(液体) 5μlを長さ18mm, 直径3.5mmのガラス製ampouleに注入し、その先端をガスバーナーで加熱して封じる。このampouleを熱分解装置(島津製作所PYR-1A)を用いて100～130℃で加熱し麻酔剤を焼き出してから破砕器(ampoule crusher)を操作してampouleを破砕し、発生したガスをgaschromatographへ送り込んで分析する。Analytical acolumnの充填剤として、Molecular Sieve-5A, 60～80 meshにdiethylene glycol succinate 0.2%をcoatingしたものを使うことによつて、同時に発生する水蒸気を充填剤に吸着させてその障害を除いた。この方法の欠点は、i) 試料をampouleに封入するときに、試料が大気中に曝されるため麻酔剤が逃げる。ii) analytical columnの充填剤に水蒸気を吸着させるため頻回連続して分析を行なうとcolumnの分離特性が変化して定量の再現性が低下することである。従つて、血液に対する溶解度が比較的小さい麻酔剤——例えば、nitrous oxideとcyclopropane——の測定を本法で行なうことは、欠点i)が強く影響するので無理である。著者は血液に対する溶解度が比較的大きい麻酔剤diethyl ether, halothane, methoxyfluraneの組み合わせの場合に本法を使つた。欠点ii)を完全に解決するためには次節に述べる水蒸気precutする方法によらなければならない。

第2節 水蒸気 precut 法

本法は試料を直接microsyringeで試料室(sample chamber)へ注入、加熱して麻酔剤を焼き出し発生したガスをまずprecut装置を通して水蒸気を除去した後、gaschromatographへ導いて分析を行なう方法である。Fig. 1が本装置の流路系統図である。Reference側の

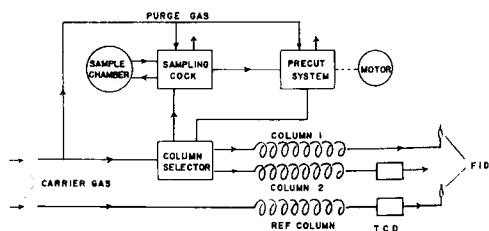


Fig. 1 Schematic flow diagram for blood gas analysis

流路は reference column, 熱伝導度型検出器 (thermal conductivity detector, TCD), 水素炎イオン化型検出器 (flame ionization detector, FID) が直列に並んだ単純なものであるが, sensing 側は sample chamber, precut system, analytical column 1, 2, 及び 2 個の cock——sampling cock と column selector cock——からなっている。Column 1 は FID に接続して有機ガス分析に使われ, column 2 は TCD に接続して無機ガス分析に使われる。分析対象となるガスによって column selector で流路を決定する。試料の注入に際して, まず sample chamber 内の空気を carrier gas で purge する。次に sample chamber を流路から孤立させて, 試料を注入し, 加熱した後, carrier gas を sample chamber へ送り込む。ここで precut system に分析対象となるガスをすばやく通過させ, かつ水蒸気を通過させにくい precut column を入れておけば, 分析対象となるガスだけが analytical column に入り, 水蒸気は precut column にとどめられる。この時, precut system の motor が作動して cock を動かし, analytical column の carrier gas の流れを乱すことなく precut column の流路方向を逆転させ, 水蒸気を大気中へ purge する。Fig. 2 は sample

後, 熱風を吹きつけて徐々に温度を上げることによって高温の sample chamber に試料を直接注入したとき, 瞬時に凝固して麻酔剤の焼き出し効率が低下し再現性が落ちることを防ぐことができる。ii) は麻酔剤を焼き出したあとの残渣の排除に便利である。Fig. 3 は水に溶解させた 5 種類の吸入麻酔剤を本装置を使って抽出し分析を行なったときの chromatogram である。その (A) は precut column に TCD を直結して水蒸気の peak を画いたものである。Precut column の充填剤は chromosorb G 60~80 mesh に diglycerol 20% を coating したものを使い, column の内径 4 mm, 長さ 15 cm, 温度は 80°C である。この chromatogram の水の peak を cut して composite の peak だけを analytical-column へ送り込んで分析した chromatogram が (B) である。この analytical column の充填剤は, silicone DC 550 25% on shimalite 60~80 mesh と dinonyl phthalate 25% on shimalite 60~80 mesh を 1 対 1 に混合したもので, column 内径は 4 mm, 長さ 1 m, 温度は 100°C である。Nitrous oxide の分析条件は充填剤に横田⁹⁾がすでに報告している molecular sieve 13×を使い, 内径 4 mm, 長さ 40 cm, 温度は 100°C である。(C) が血液中の nitrous oxide の chromatogram である。Fig. 4 は回収率と再現性をみた chromatogram である。

再現性は peak 高さでみた場合の変異係数 (coefficient of variance) によって示した。すべて 5% 以下でよい再現性がみられる。水蒸気 precut 法による装置の製作面での問題点は, i) precut column から水蒸気を purge するために流路切換の必要があるか, このとき precut column と同じ流路抵抗をもつ column——これを dummy column という——を使って流路の圧変動を防ぐ。この dummy column の抵抗の調整がむづかしいこと。ii) この流路切換は sampling 後, 一定時間に行なう必要があるため sampling 機構と連動する timer により, 自動的に cock を作動させる点。iii) analytical column それぞれの内圧力の balance を調整する点である。本装置ではこれらの点に 関してはほぼ満足すべき結果を得た。

第 4 章 結 果

Fig. 5 は 15 kg の犬に diethyl ether 0.68%, halothane 0.38%, methoxyflurane 0.14% を同時に 90 分間吸入させたときの動脈血, 内頸静脈血, 脳脊髄液中のそれぞれの濃度変化を示すグラフの 1 例である。吸入開始後 90 分間は吸入過程, それ以後は回復過程であり酸素

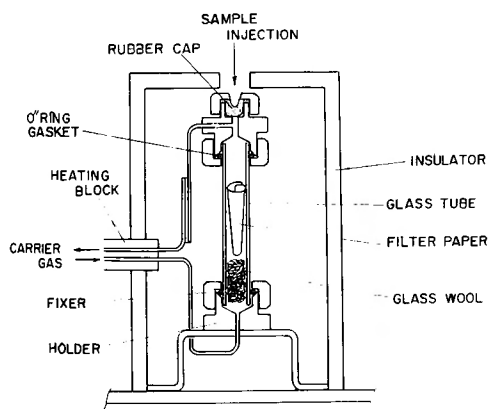
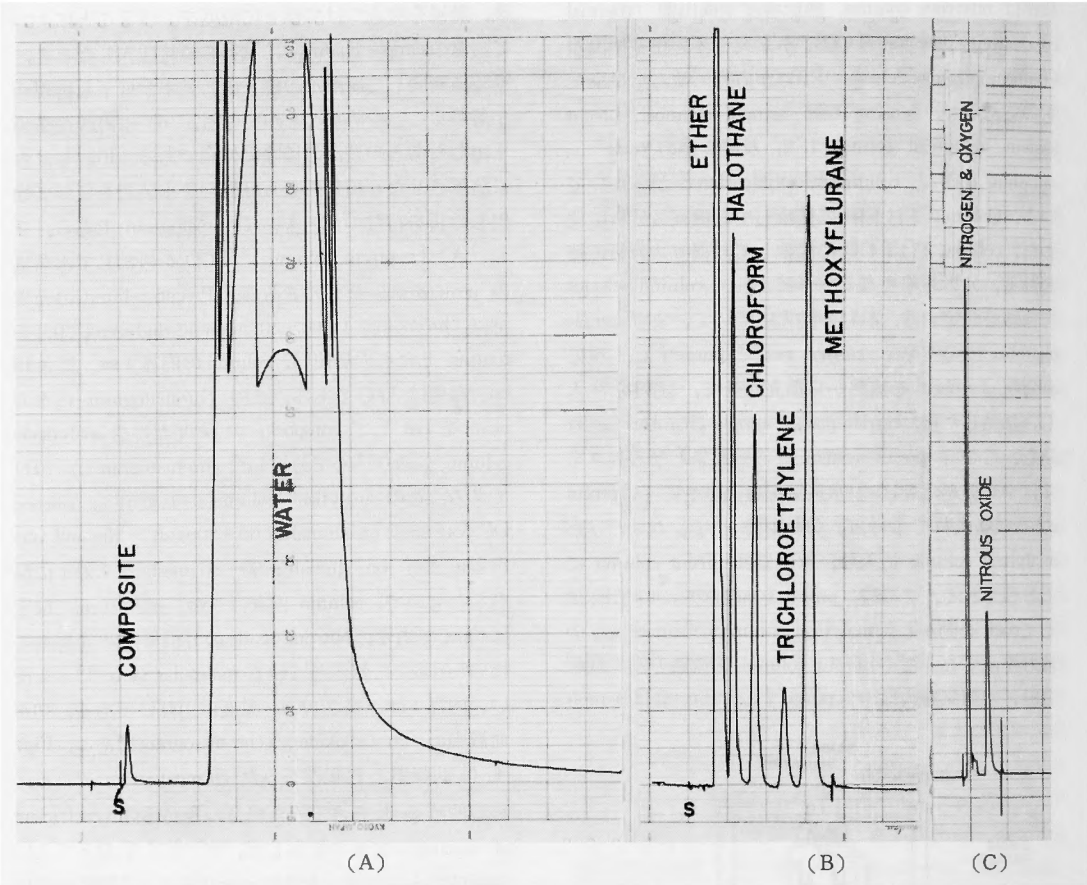


Fig. 2 Sample chamber for blood gas analysis

chamber の縦断面図である。横田⁹⁾は heater を内蔵した金属 block で試料を直接注入する sample chamber を作成している。著者らの装置の sample chamber はガラス管であり, これに blower で熱風を吹きつけて加熱する方法をとっている。これは, i) sample chamber の温度を容易に変化させうること。ii) sample chamber の着脱が簡単なことに利点がある。i) は blower で外気を吹きつけて sample chamber の温度を下げた状態で試料を注入し, ガラス管内の濾紙に試料を浸み込ませた



(A) Separation characteristics of precut column Diglycerol 20% on Chromosorb G 60/80 mesh 4mmI.D. × 15cm L.
(B) Separation of volatile components (composite) by analytical column Silicone DC 550 25% on Shimalite 60/80 mesh DNP 25% on Shimalite 60/80 mesh (1 : 1) 4mmI.D. × 1m L.
(C) Separation of inorganic gases by molecular sieve 13X, 60/80 mesh 4mmI.D. × 40cm L.

Fig. 3 Column performance in blood gas analysis

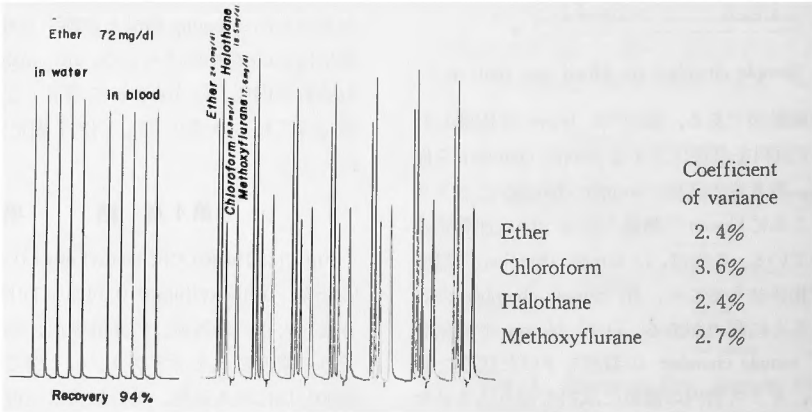


Fig. 4 Gas chromatogram of volatile anesthetics

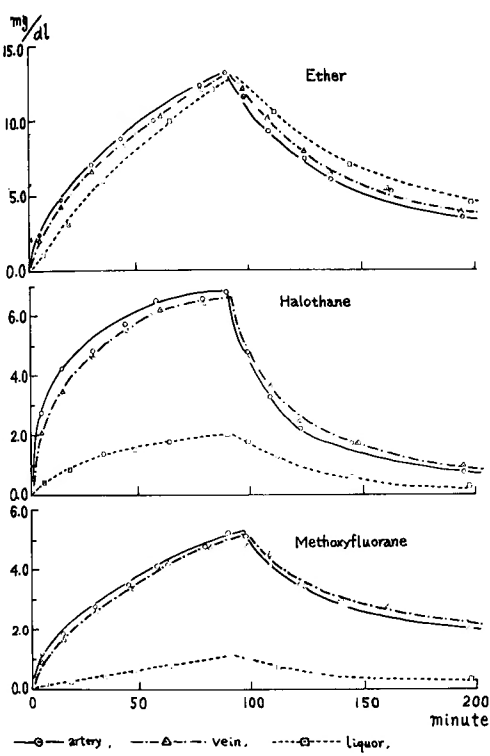


Fig. 5 Concentration of anesthetic agents in blood and liquor

のみで調節呼吸を行なっている。1951年 Kety⁶⁾ は

$$\frac{dC_A}{dt} = \frac{M_A}{V_A} (C_I - C_A) + \frac{F}{V_A} (C_V - \lambda C_A) \dots\dots\dots (1)$$

$$\frac{dC_V}{dt} = \frac{F}{V_T} (C_A \lambda - C_V) \dots\dots\dots (2)$$

C_A : 肺胞内濃度, C_V : 静脈血中濃度,
 M_A : 分時肺胞換気量, V_A : 肺胞容量,
 F : 心拍出量, λ : 溶解度 (blood/gas ratio),
 V_T : 体重, C_I : 吸入濃度

のような連立微分方程式で示される数学的モデルによつて、一定濃度で麻酔剤を吸入した場合の肺胞内濃度変化を理論的に説明している。(1)式および(2)式を連立させて C_A について解くと*

$$C_A = C_I (1 - A_1 e^{-k_1 t} - A_2 e^{-k_2 t}) \dots\dots\dots (3)$$

の形になる。著者は動脈血中濃度 C_a と肺胞内濃度 C_A との関係を $C_a = \frac{C_A}{\lambda}$ とおくことによつて、(1)式及び(2)

式から(3)式と同形の式

$$C_a = \lambda C_I (1 - A_1 e^{-k_1 t} - A_2 e^{-k_2 t}) \dots\dots\dots (4)$$

を導いた。この解き方は附録 (I) に記した。

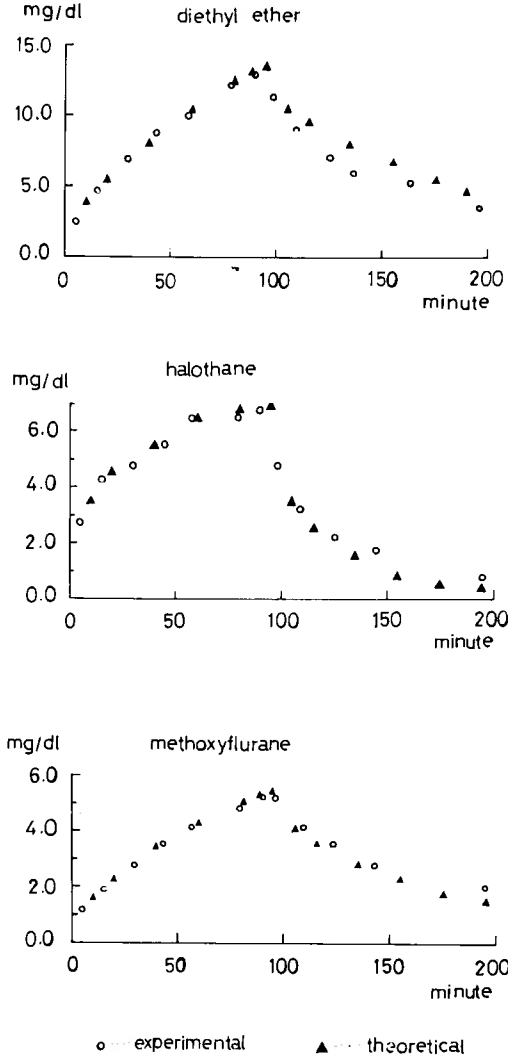


Fig. 6 Concentration of anesthetic agents in arterial blood

(4)式をもとにして各 physiological parameter を適当に与えて計算した予測値と、Fig. 5 の動脈血中濃度の実測側とを比較したものが Fig. 6 であつて、これらはよく一致している。1965年 Rackow¹⁰⁾、1966年 Eger¹¹⁾ はこの数学的モデルの事実と反する点をあげているにもかかわらず、このモデルが現在も常に不活性ガス吸収の理論的考察の出発点となつているということは、一定濃度で吸入させた不活性ガスの動脈血中濃度に最も大きく影響する生理学的、薬理学的因子及びその因子相互間のおよその関係を、このモデルが単純な形で適確に表現しているためと考えられる。

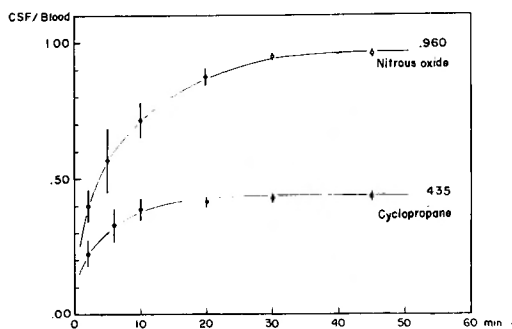


Fig. 7 CSF/Blood ratios of cyclopropane and nitrous oxide

CSF/Blood Ratios of Ether, Chloroform, Halothane and Methoxyflurane

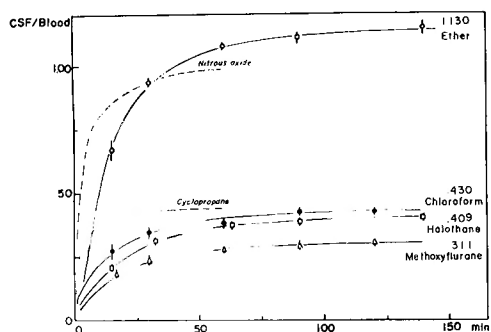


Fig. 8 CSF/Blood ratios of ether, chloroform, halothane and methoxyflurane

次に動脈血中濃度で脳脊髄液中濃度を割った商が脳脊髄液-血液分配係数 (CSF/blood ratio) であるから、これを各麻酔剤について算出しその経時変化を示したグラフが Fig. 7 と Fig. 8 である。Nitrous oxide と cyclopropane は速やかに平衡に達するため吸入時間が短い。従つて Fig. 7 と Fig. 8 では横軸の時間目盛が異なっている。これを同じ時間目盛にとつて比較しやすくするために Fig. 8 では nitrous oxide と cyclopropane の変化を点線で示した。これらの曲線から diethyl ether, halothane, methoxyflurane, chloroform では吸入開始後約 60~70 分で nitrous oxide では 10~20 分で CSF/blood ratio はほぼ平衡に達し、一定の値に近づくことが判る。この時間を十分に大きくとつた時の CSF/blood ratio の極限値をそれぞれの曲線の右端に記した。これが恒常状態における吸入麻酔剤の血液と脳脊髄液との間の分配係数 (partition coefficient) である¹²⁾。従つて、これらの曲線が麻酔剤を一定濃度で吸入させた場合の CSF/blood ratio-time curve である。

Table 1, 2, 3 は各時点における CSF/blood ratio の実測値とその標準誤差である。この実測値は、実際に定量分析を行なつてえた動脈血中及び脳脊髄液中の麻酔剤濃度をもとに、円滑化して画いた動脈血中濃度-時間曲線及び脳脊髄液中濃度-時間曲線の各時点における濃度の比である。Fig. 9 は血液及び水に対する吸入麻酔剤の溶解度の温度による変化を示す曲線、即ち Solubility-temperature curve である。Table 4, 5, 6 は各温度における water/gas ratio 及び Blood/gas ratio の実測値とその標準誤差である。

第5章 考 案

1923年 Haggard¹³⁾ が diethyl ether の水及び血液に対する溶解度-温度曲線を測定して以来、各麻酔剤について各種の溶媒に対する溶解度を測定した報告は多く、それぞれいくらか異なる値を出している。1964年 Eger, Larsson⁷⁾ は各種麻酔剤の溶解度の最も信頼すべき値を報告した。著者は Fig. 9 の溶解度-温度曲線から 37°C の water/gas ratio 及び blood/gas ratio を読み取り、Eger の表の数値と比較を行なつた。Table 7 はその結果で、各欄の左が Eger の表の値、右が著者の実測値である。同一の溶媒に対する溶解度は、それぞれの吸入麻酔剤によつて大きく異なる。又同一の吸入麻酔剤でも溶媒が違えば溶解度はそれぞれ異なる。Eger⁷⁾ らは一般に麻酔剤の溶解度は脂質に対するものが最も大きく、蛋白質に対するものがそれに次ぎ、水に対するものが最小であるとしている。但し、diethyl ether だけは例外で protein よりも水によく溶けるとしている。先にのべた Haggard¹³⁾ の報告している diethyl ether の水及び血液に対する溶解度-温度曲線も各温度で血液に対する溶解度より水に対する溶解度の方が高いことを示しており、著者の測定した6種類の麻酔剤の溶解度-温度曲線からも diethyl ether だけが例外的に血液より水によく溶けることを示している。脂質及び蛋白質の種類によつて吸入麻酔剤の溶解度が異なることについては、1963年 Tyuma, Satom¹⁴⁾ 及び1962年 Larson, Eger, Severinghaus¹⁵⁾ が報告している。著者は 37°C における albumin 及び globulin の 5 g/dl の水溶液に対する吸入麻酔剤—halothane, diethyl ether, chloroform, methoxyflurane—の溶解度を測定したところ、globulin 水溶液では純粋な水よりも溶解度は僅かに低下し、albumin 水溶液の場合はほぼ血液と同じ溶解度を示した¹⁶⁾。このことから麻酔剤の溶解度は蛋白質或は脂質の種類によつて非常に異なるものである

Table 1 CSF/Blood ratios of nitrous oxide and cyclopropane

min.	Nitrous oxide			Cyclopropane		
	3*			3*		
	mean	S. E.	% change	mean	S. E.	% change
2	0.395	0.075	41.1	0.229	0.045	52.6
5	0.566	0.120	59.0	0.329	0.063	75.6
10	0.711	0.071	74.1	0.385	0.038	88.5
20	0.870	0.032	90.6	0.412	0.016	94.7
30	0.948	0.007	98.8	0.426	0.011	97.9
45	0.957	0.005	99.7	0.435	0.011	100.0

* Number of studies

Table 2 CSF/Blood ratios of halothane and chloroform

min.	Halothane			Chloroform		
	5*			3*		
	mean	S. E.	% change	mean	S. E.	% change
15	0.208	0.015	50.9	0.273	0.034	63.5
30	0.321	0.020	78.5	0.347	0.030	80.7
60	0.368	0.018	90.0	0.383	0.033	89.1
90	0.384	0.018	93.9	0.429	0.018	99.8
120	0.409	0.010	99.0	0.425	0.011	99.0
180	0.406	0.020	98.5	—	—	—

* Number of studies

Table 3 CSF/Blood ratios of diethyl ether and methoxyflurane

min.	Diethyl ether			Methoxyflurane		
	5*			3*		
	mean	S. E.	% change	mean	S. E.	% change
15	0.672	0.040	59.5	0.190	0.023	61.1
30	0.935	0.019	82.7	0.241	0.010	77.5
60	1.077	0.009	95.7	0.281	0.004	90.4
90	1.107	0.022	98.0	0.296	0.015	95.2
120	1.165	0.032	99.5	0.311	0.025	99.5
180	1.232	0.014	102.0	—	—	—

* Number of studies

といえる。又吸入麻酔剤は一般に温度が下がると急速にその溶解度は上昇する。10～15℃の水に対する溶解度と37℃における血液に対する溶解度とはほぼ等しい値となる。これは血中濃度の定量のとき、溶媒として10～15℃の水を使つて既知濃度の標準試料を作れば、ほぼ血液と同じ程度の溶解度をもつ溶液を作ること

なる。なお nitrous oxide と diethyl ether については、水に対する溶解度と血液に対する溶解度との間で統計的検定を行つた結果、 $p < 0.05$ で有意差が認められた。

Table 8 は、恒常状態の CSF/blood ratio の実測値とその予測値——water/blood ratio、即ち water/gas

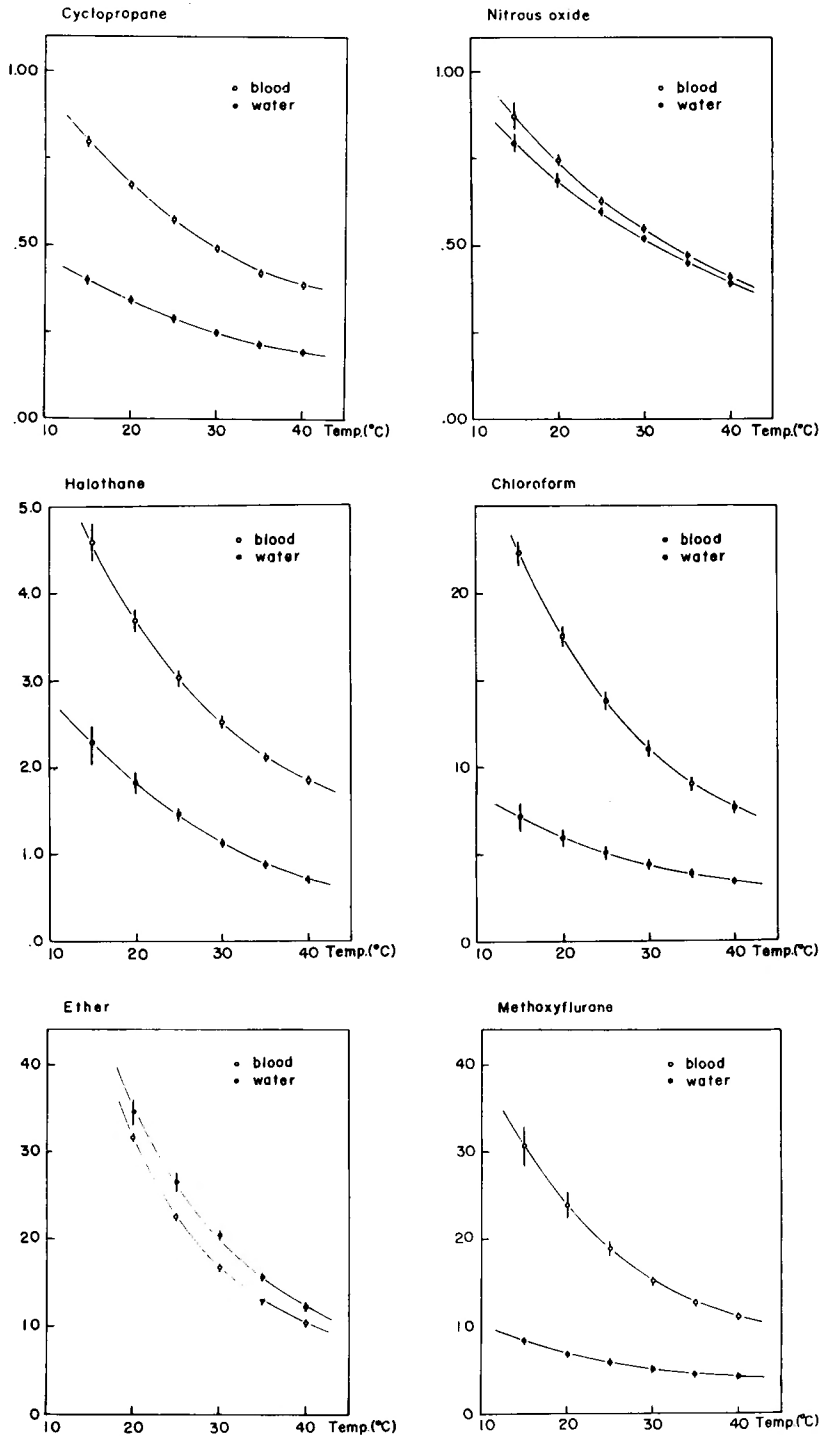


Fig. 9 Water/Gas and Blood/Gas ratios with changes in temperature

Table 4 Water/Gas and Blood/Gas ratios of nitrous oxide and cyclopropane with changes in temperature

Temp.	Nitrous oxide				Cyclopropane			
	3*				3*			
	Water/Gas		Blood/Gas		Water/Gas		Blood/Gas	
	mean	S. E.	mean	S. E.	mean	S. E.	mean	S. E.
15	0.795	0.009	0.872	0.012	0.399	0.006	0.795	0.008
20	0.688	0.010	0.790	0.012	0.340	0.006	0.675	0.011
25	0.597	0.009	0.630	0.008	0.290	0.008	0.572	0.011
30	0.518	0.011	0.543	0.010	0.247	0.010	0.489	0.009
35	0.450	0.006	0.469	0.010	0.215	0.011	0.427	0.009
37	0.424	0.010	0.413	0.009	0.205	0.011	0.408	0.010
40	0.390	0.007	0.408	0.008	0.194	0.010	0.384	0.013

* Number of studies

Table 5 Water/Gas and Blood/Gas ratios of chloroform and halothane with changes in temperature

Temp.	Chloroform				Halothane			
	3*				3*			
	Water/Gas		Blood/Gas		Water/Gas		Blood/Gas	
	mean	S. E.	mean	S. E.	mean	S. E.	mean	S. E.
15	7.15	2.03	22.7	0.81	2.27	0.22	4.59	0.23
20	5.95	1.35	17.5	0.64	1.83	0.13	3.69	0.14
25	5.08	0.83	13.8	0.52	1.46	0.07	3.03	0.11
30	4.40	0.53	11.0	0.46	1.14	0.04	2.52	0.08
35	3.85	0.40	8.97	0.41	0.87	0.04	2.13	0.06
37	3.70	0.39	8.35	0.39	0.82	0.03	2.00	0.06
40	3.40	0.34	7.67	0.34	0.71	0.04	1.84	0.05

*Number of studies

Table 6 Water/Gas and Blood/Gas ratios of diethyl ether and methoxyflurane with changes in temperature

Temp.	Diethyl ether				Methoxyflurane			
	3*				3*			
	Water/Gas		Blood/Gas		Water/Gas		Blood/Gas	
	mean	S. E.	mean	S. E.	mean	S. E.	mean	S. E.
15	51.5	1.50	46.9	1.2	8.17	0.38	30.6	2.34
20	34.5	1.49	31.7	0.42	6.83	0.09	23.9	1.55
25	26.5	1.18	22.5	0.43	6.03	0.02	18.9	0.88
30	20.3	0.71	16.8	0.54	5.30	0.12	15.1	0.46
35	15.5	0.61	12.9	0.53	4.66	0.18	12.6	0.23
37	14.2	0.52	11.8	0.43	4.43	0.20	11.9	0.19
40	12.2	0.63	10.3	0.52	4.12	0.22	11.0	0.23

* Number of studies

Table 7

	measured CSF/Blood	predicted CSF/Blood (= Water/Blood)	
Nitrous oxide	0.960 ± 0.050	0.957 ± 0.047	P > 0.5
Cyclopropane	0.435 ± 0.011	0.502 ± 0.040	P > 0.2
Halothane	0.409 ± 0.010	0.410 ± 0.027	P > 0.5
Chloroform	0.430 ± 0.018	0.443 ± 0.062	P > 0.5
mDiethyl ether	1.130 ± 0.032	1.203 ± 0.088	P > 0.2
Methoxyflurane	0.311 ± 0.025	0.372 ± 0.023	P > 0.1

Table 8

	Water/Gas		Blood/Gas	
Nitrous oxide	0.435 (Siebeck)	0.424 ± 0.010	0.468 (Kety)	0.443 ± 0.010
Cyclopropane	0.204 (Orcutt)	0.205 ± 0.011	0.415 (Possati)	0.408 ± 0.010
Halothane	0.74 (Eger)	0.82 ± 0.03	2.3 (Larson) 2.36 (Lowe) 2.4 (Butler)	2.00 ± 0.06
Chloroform	3.8 (Nieloux)	3.70 ± 0.34	10.3 (Marshall) 8.4 (Lowe)	8.35 ± 0.39
Diethyl ether	13.1 (Eger) 15.61 (Haggard)	14.2 ± 0.52	12.1 (Eger) 15.2 (Haggard)	11.8 ± 0.43
Methoxyflurane	4.5 (Eger)	4.43 ± 0.20	13.0 (Eger) 11.12 (Lowe)	11.9 ± 0.19

ratio を blood/gas ratio で割った 商一とを比較したものであり、それらがよく一致していることを示している。従つて脳脊髄液中には微量の蛋白質や電解質等を含有しているか、それらが微量であるために脳脊髄液に対する吸入麻酔剤の溶解度は、ほぼ水に対するものと等しいといえる。以上のように、blood-CSF barrier を介して接している血液と脳脊髄液との間で麻酔剤が平衡に達したとき、血液と脳脊髄液中に麻酔剤がそれぞれの溶解度の比で分布するということは、麻酔剤の両液相間における移行は単純な拡散によることを示している。即ち、blood-CSF barrier は吸入麻酔剤に対して生物学的意味での barrier として、positive にも negative にも働いていないと考えられる。このように吸入麻酔剤が単純な拡散によつて血液中から脳脊髄液中へ移行していくとするならば、その移行の状態は両液相間の分圧の差によつて示されるものである。ここで濃度の CSF/blood ratio を分圧の CSF/blood ratio に換算するために次のような計算を行なつた。

M : 麻酔剤の分子量

C_{CSF} : 麻酔剤の脳脊髄液中濃度 (mg/dl)

C_b : 麻酔剤の血液中濃度 (mg/dl)

λ_b : 麻酔剤の blood/gas ratio

λ_w : 麻酔剤の water/gas ratio

P_{CSF} : 麻酔剤の脳脊髄液中分圧 (mmHg)

P_b : 麻酔剤の血液中分圧 (mmHg)

P_w : 水蒸気圧 (mmHg)

t : 温度 (°C)

[λ_b]_{tC} あるいは [P_w]_{tC} などは t°C における λ_b, あるいは t°C における P_w の意。

R_{CSF} : CSF/blood ratio

[R_{CSF}]_{content} : 濃度の CSF/blood ratio 即ち,

$$[R_{CSF}]_{content} = \frac{C_{CSF}}{C_b}$$

[R_{CSF}]_{partial pressure} : 分圧の CSF/blood ratio 即ち,

$$[R_{CSF}]_{partial\ pressure} = P_{CSF}/P_b$$

[R_{CSF}]_{steady-state} : 恒常状態における R_{CSF}.

麻酔剤 C_b mg/dl を含む $t^\circ\text{C}$ の血液の分圧 P_b は次の

(1)式によつて示される。

$$P_b \text{ mmHg} = \frac{C_b}{[\lambda_b]_{t^\circ\text{C}}} \times \frac{22.4}{M} \times \frac{273+t}{273} \times \frac{760 - (P_w)_{t^\circ\text{C}}}{100} \dots (1)$$

$\frac{22.4}{M} \dots \text{mgを ml に換算する項}$

$\frac{273+t}{273} \dots \text{温度補正の項}$

$\frac{760 - (P_w)_{t^\circ\text{C}}}{100} \dots \text{水蒸気圧補正及び分圧に換算}$

する項

脳脊髄液に対する溶解度は、水に対する溶解度に等しいとすると、麻酔剤 C_{csf} mg/dl を含む $t^\circ\text{C}$ の脳脊髄液の分圧 P_{csf} は(2)式によつて示される。

$$P_{csf} \text{ mmHg} = \frac{C_{csf}}{[\lambda_w]_{t^\circ\text{C}}} \times \frac{22.4}{M} \times \frac{273+t}{273} \times \frac{760 - (P_w)_{t^\circ\text{C}}}{100} \dots (2)$$

ここで(1)式及び(2)式の左辺の3つの項はそれぞれ等しい定数であるから、これを k であらわし、かつ $t=37^\circ\text{C}$ とすれば、

$$P_b \text{ mmHg} = k \cdot \frac{C_b}{[\lambda_b]_{37^\circ\text{C}}} \dots (3)$$

$$P_{csf} \text{ mmHg} = k \cdot \frac{C_{csf}}{[\lambda_w]_{37^\circ\text{C}}} \dots (4)$$

となる。著者の実験により

$$\frac{[R_{csf}]_{\text{steady-state}}^{\text{content}}}{[\lambda_w]_{37^\circ\text{C}}} = \frac{[\lambda_w]_{37^\circ\text{C}}}{[\lambda_b]_{37^\circ\text{C}}} \dots (5)$$

であるから、

$$\frac{[R_{csf}]_{\text{steady-state}}^{\text{content}}}{[\lambda_w]_{37^\circ\text{C}}} = \frac{[C_{csf}]_{\text{steady-state}}}{[C_b]_{\text{steady-state}}}$$

(3)式及び(4)式により

$$= \frac{[P_{csf}]_{\text{steady-state}} \times [\lambda_w]_{37^\circ\text{C}}}{[P_b]_{\text{steady-state}} \times [\lambda_b]_{37^\circ\text{C}}}$$

$$(5)式により, \quad = \frac{[P_{csf}]_{\text{steady-state}}}{[P_b]_{\text{steady-state}}} \times \frac{[R_{csf}]_{\text{steady-state}}^{\text{content}}}{[\lambda_w]_{37^\circ\text{C}}} \dots (6)$$

(6)式の両辺を $[R_{csf}]_{\text{steady-state}}^{\text{content}}$ で割れば、

$$\frac{[P_{csf}]_{\text{steady-state}}}{[P_b]_{\text{steady-state}}} = \frac{[\lambda_b]_{37^\circ\text{C}}}{[\lambda_w]_{37^\circ\text{C}}} \dots (7)$$

となる。従つて、濃度の CSF/blood ratio が恒常状態になつたときには、血液の分圧と脳脊髄液の分圧は等しくなつてゐることがわかる。次に分圧の CSF/blood ratio。即ち、 $[R_{csf}]_{\text{partial pressure}}$ の時間的推移は、

$$\begin{aligned} [R_{csf}]_{\text{partial pressure}} &= \frac{P_{csf}}{P_b} \\ &= \frac{C_{csf}}{[\lambda_w]_{37^\circ\text{C}}} \times \frac{[\lambda_b]_{37^\circ\text{C}}}{C_b} \end{aligned}$$

故に、 $[R_{csf}]_{\text{partial pressure}}$

$$= \frac{[R_{csf}]_{\text{content}}}{[R_{csf}]_{\text{steady-state}}^{\text{content}}} \dots (8)$$

となる。(8)式を100倍したものが、即ち

$[R_{csf}]_{\text{steady-state}}^{\text{content}}$ を100としたときの $[R_{csf}]_{\text{content}}$

の % change で Table 1, 2, 3 にその値が示してある。血液と脳脊髄液の間で麻酔剤が平衡に達した状態を、血液中と脳脊髄液中の麻酔剤の分圧が等しくなつた状態と定義するならば、その麻酔剤が平衡に至る過程を最もよく表現するものは、分圧の CSF/blood ratio の時間的推移を示す曲線 ($[R_{csf}]_{\text{partial pressure-time curve}}$) である。縦軸に $[R_{csf}]_{\text{partial pressure}}$ を半対数目盛でとり、横軸に時間 (単位は分) をとつてこの曲線を描いたものが Fig. 10 で、各曲線の右端の数字が

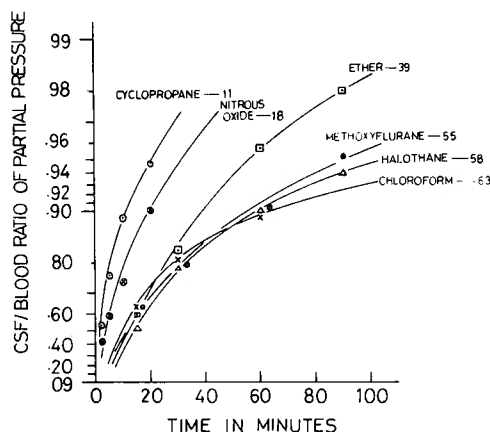


Fig. 10

吸入開始から脳脊髄液中の分圧が血液中の分圧の90%に達するまでの時間 (単位は分) である。Cyclopropane が最も早く11分であり nitrous oxide が18分でこれに次ぎ、chloroform 63分、diethyl ether 40分、methoxyflurane 50分、halothane 55分のように揮発性麻酔剤はおよそ10~60分の間に散らばつてゐる。これは cyclopropane の water/gas ratio が nitrous oxide の約1/2で最も小さいこと、及び nitrous oxide よりも脂溶性であること (nitrous oxide と cyclopropane との oil/gas ratio の比は1:8)¹⁷⁾ によつて脳脊髄液と血液の間で cyclopropane が nitrous oxide よりも早く平衡に達する理由であると考えられる。又揮発性麻酔剤は一般に water/gas ratio が相当大きいので立上がりは緩やかで、かつ非常に脂溶性であるため、脳脊髄液から脳組

織へと再分配が起こるものと考えられる。即ち、これらの麻酔剤が脳脊髄液中へ移行していく状態をそれぞれの麻酔剤の各種の溶媒に対する溶解度だけで一元的に考えたのでは、すべてを説明することはできない。従つて著者の観察した以上の現象を更に解明するためには、麻酔剤の脳組織に対する溶解度、脳血流の分布、脳脊髄液と脳組織の細胞外液との接触の状態、脳脊髄液の循環の状態、麻酔剤分子の溶液中での動き等を質的にではなく量的に把握する必要がある。

第6章 結 語

6種類の吸入麻酔剤、nitrous oxide, cyclopropane, halothane, chloroform, diethyl ether, methoxyfluraneについて血液から脳脊髄液への移行の状態を観察した。

1) 実験動物には8~15kgの雑種成犬を用いた。Nitrous oxide 30%, cyclopropane 10%, halothane 0.5%, chloroform 0.7%, diethyl ether 1~2%, methoxyflurane 0.3%を、酸素で人工呼吸を行ないつつ吸入させ、動脈血及び脳脊髄液を経時的に採取してその中の上記吸入麻酔剤の濃度を測定した。この時の分時換気量は動脈血中炭酸ガス分圧を35~45mmHgに保つように調節し、直腸温は $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ を維持するように管理した。脳脊髄液は大槽(cisterna magna)に18 gaugeの注射針を刺入して留置し採取した。

2) 血液及び脳脊髄液中の吸入麻酔剤の濃度測定はgaschromatographで行なつた。試料導入はampoule crash法と水蒸気precut法の2方法によつたが、後者が再現性及び安定性においてすぐれていた。水蒸気のprecut columnにはdiglycerol 20% on chromosorb G 60~80 meshを充填剤として使い、precut操作のための流路切換は、cockにmotorを接続し、timerでこれを制御することによつて自動的に行なつた。Analytical columnの充填剤は、nitrous oxideの測定にmolecular sieve 13Xを使い、その他の有機ガスの測定には、silicone DC 550 25%とdinonyl phthalate 25%を1対1に混合したものを使つた。この分析方法の再現性は、いずれの吸入麻酔剤に関しても、変異係数が5%以下で、満足すべきものであつた。

3) Diethyl ether, halothane, methoxyfluraneを同時に90分間一定濃度で吸入させた場合の動脈血、内頸静脈血、脳脊髄液中の濃度変化の1例をグラフで示し、動脈血中濃度変化については、Ketyの式から計算した理論値と著者の実測値とを比較した結果、よく一致した。

4) 上記6種類の吸入麻酔剤を一定濃度で吸入させた場合、動脈血中と脳脊髄液中の吸入麻酔剤の分圧がほぼ等しくなるのは、吸入開始後、cyclopropaneは11分、nitrous oxideは18分、diethyl etherは40分、methoxyfluraneは50分、halothaneは55分、chloroformは63分であり、このときの脳脊髄液/血液濃度比(measured CSF/blood ratio)はcyclopropane 0.435, nitrous oxide 0.960, halothane 0.409, chloroform 0.430, diethyl ether 1.130, methoxyflurane 0.311であつた。この恒常状態における吸入麻酔剤のCSF/blood ratioは、 37°C のそれぞれの麻酔剤の水に対する溶解度と血液に対する溶解度の比(predicted CSF/blood ratio)にほぼ等しい値であることがわかつた。

5) 上記の麻酔剤の水に対する溶解度と血液に対する溶解度を $15\sim 40^\circ\text{C}$ の温度範囲で測定し、溶解度-温度曲線を描いた。この曲線から 37°C の溶解度を読み取り、現在までに報告されている値と比較した。又この値によつて算出したpredicted CSF/blood ratioの値はcyclopropane 0.502, nitrous oxide 0.957, halothane 0.410, chloroform 0.443, diethyl ether 1.203, methoxyflurane 0.372であつた。

6) 血液及び脳脊髄液中の吸入麻酔剤の分圧が等しくなつた状態、即ち恒常状態において、血液-脳脊髄液関門(blood-CSF barrier)を介して吸入麻酔剤がそれぞれの溶解度にもとづいて分布しているということは、blood-CSF barrierが吸入麻酔剤に対してbarrierとして働いていないことを意味するものと考えられる。さらに血液-脳関門と血液-脳脊髄液関門とは、薬理的性質が同じであるとするならば、吸入麻酔剤は血液と脳組織細胞外液との間も同様に、それぞれの溶解度にもとづいて分布するであろうと推察される。

附録 [I] 式の導き方

Kety の式

$$\left[\frac{dC_A}{dt} = \frac{M_A}{V_A} (C_I - C_A) + \frac{F}{V_A} (C_V - \lambda C_A) \right] \dots \dots \dots (1)$$

$$\left[\frac{dC_V}{dt} = \frac{F}{V_T} (C_A \lambda - C_V) \right] \dots \dots \dots (2)$$

C_A : 肺胞内濃度, C_V : 静脈血中濃度,
 C_A : 動脈血中濃度, M_A : 分時肺胞換気量
 V_A : 肺胞容積, F : 心拍出量,
 λ : blood/gas ratio, V_T : 体重,
 C_I : 吸入濃度

(1)式の右辺の第1項の分子 $M_A(C_I - C_A)$ は、吸気と呼気の濃度差に分時肺胞換気量を乗じて単位時間に換

気によつて肺へ入ってくる麻酔剤の量を示している。
この場合、死腔は無視して終末呼気濃度を肺胞濃度で表わしている。これを肺胞容量で除して単位時間における換気による肺胞内麻酔剤濃度の変化を第1項は示している。(1)式右辺の第2項は、肺循環によつて単位時間に吸収されることにもつづく肺胞内麻酔剤濃度の変化を示している。ここに $C_a = \lambda C_A$ なる仮定があり、これは肺循環を通過したすべての血液は肺胞内の麻酔剤と平衡に達することを意味する。以上の第1項と第2項の和が肺胞内濃度変化 $\frac{dC_A}{dt}$ に等しいことを(1)式は表現している。すなわち、(1)式は吸入麻酔剤が肺胞で血液と接触するときの関係を示している。

(2)式は、血液が吸入麻酔剤を担つて体組織を循環するときの関係を示したもので、この式を導くためには2つの大きな単純化、すなわち生体を a single homogeneous tissue mass (V_T) とみなしていること。および tissue/blood ratio を1.0 としていることがなされている。

著者は $C_a = \lambda C_A$ なる関係を(1)、(2)式に代入して C_a 及び C_v に関する連立方程式

$$\begin{cases} \frac{dC_a}{dt} = \frac{M_A}{V_A} (\lambda C_1 - C_a) + \frac{\lambda F}{V_A} (C_v - C_a) & \dots\dots(3) \\ \frac{dC_v}{dt} = \frac{F}{V_T} (C_a - C_v) & \dots\dots(4) \end{cases}$$

を導き、これを C_a について解いて理論値の計算を行なつた。連立方程式(3)、(4)において、 $C_1 > 0$ のとき吸収過程 (saturation process) であり、 $C_1 = 0$ のとき排泄過程 (desaturation process) である。

附録〔II〕 式の解き方

i) saturation process

$$\begin{cases} \frac{dC_a}{dt} = \frac{M_A}{V_A} (\lambda C_1 - C_a) + \frac{\lambda F}{V_A} (C_v - C_a) & \dots\dots(3) \\ \frac{dC_v}{dt} = \frac{F}{V_T} (C_a - C_v) & \dots\dots(4) \end{cases}$$

$$(4)より \quad C_a = \frac{V_T}{F} \cdot \frac{dC_v}{dt} + C_v \dots\dots(5)$$

$$(5)をtで微分すると \quad \frac{dC_a}{dt} = \frac{V_T}{F} \cdot \frac{d^2C_v}{dt^2} + \frac{dC_v}{dt} \dots\dots(6)$$

(5)と(6)を(3)に代入して C_a を消去すると

$$\begin{aligned} \frac{d^2C_v}{dt^2} + \left(\frac{M_A + \lambda F}{V_A} + \frac{F}{V_T} \right) \frac{dC_v}{dt} + \frac{M_A F}{V_A V_T} C_v \\ = \frac{M_A F}{V_A V_T} \cdot \lambda C_1 \dots\dots(7) \end{aligned}$$

$$C_v = X_1(t), \quad \frac{M_A + \lambda F}{V_A} + \frac{F}{V_T} = z, \quad \frac{M_A F}{V_A V_T} = \beta,$$

$$\frac{M_A F}{V_A V_T} \cdot \lambda C_1 = \gamma, \quad \text{とおけば (7) は}$$

$$X_1''(t) + zX_1'(t) + \beta X_1(t) = \gamma \dots\dots(8)$$

となる。

$x_1(s) = \int_0^\infty X_1(t)e^{-st}dt$ を Laplace 演算子 $x_1(s) = \mathcal{L}\{X_1(t)\}$ であらわし、(8)について Laplace 変換を行なうと、

$$\mathcal{L}\{X_1''(t)\} + z\mathcal{L}\{X_1'(t)\} + \beta\mathcal{L}\{X_1(t)\} = \mathcal{L}\{\gamma\} \dots\dots(9)$$

$$\text{ここで } \mathcal{L}\{X_1''(t)\} = s^2x_1(s) - sX_1(0) - X_1'(0)$$

$$\mathcal{L}\{X_1'(t)\} = sx_1(s) - X_1(0)$$

$$\mathcal{L}\{X_1(t)\} = x_1(s)$$

$$\mathcal{L}\{\gamma\} = \frac{\gamma}{s} \quad (\text{但し、}\gamma \text{ は constant であり})$$

かつ、 $X_1(0) = 0, \quad X_1'(0) = 0$ であるから、

(9)は、

$$s^2x_1(s) + zsx_1(s) + \beta x_1(s) = \frac{\gamma}{s} \dots\dots(10)$$

(10)を $x_1(s)$ について解くと

$$x_1(s) = \frac{\gamma}{s(s^2 + zs + \beta)} \dots\dots(11)$$

(11)を変形して

$$x_1(s) = \frac{1}{s} + \frac{m}{s - k_1} + \frac{n}{s - k_2} \dots\dots(12)$$

k_1, k_2 は $s^2 + zs + \beta = 0$ の2実根であり $|k_1| < |k_2|$

とすると、(11)、(12)より

$$\frac{\gamma}{s(s^2 + zs + \beta)} = \frac{1}{s} + \frac{m}{s - k_1} + \frac{n}{s - k_2} \dots\dots(13)$$

未定係数法により(13)から

$$\begin{cases} 1 + m + n = 0 \\ (k_1 + k_2) + mk_2 + nk_1 = 0 \\ |k_1| < |k_2| \end{cases}$$

なる連立方程式が成り立ち、これを解くと、

$$1 = \lambda C_1 \dots\dots(14)$$

$$m = \frac{k_2 \lambda C_1}{k_1 - k_2} \dots\dots(15)$$

$$n = \frac{k_1 \lambda C_1}{k_2 - k_1} \dots\dots(16)$$

(12)について Laplace の逆変換を行なうと

$$X_1(t) = 1 + me^{k_1 t} + ne^{k_2 t} \dots\dots(17)$$

故に

$$C_v = 1 + me^{k_1 t} + ne^{k_2 t} \dots\dots(18)$$

(18)を t で微分すれば

$$\frac{dC_v}{dt} = mk_1 e^{k_1 t} + nk_2 e^{k_2 t} \dots\dots(19)$$

(18)と(19)を(4)に代入して C_a について解けば

$$C_a = 1 + \frac{V_T}{F} m \left(k_1 + \frac{F}{V_T} \right) e^{k_1 t} + \frac{V_T}{F} n \left(k_2 + \frac{F}{V_T} \right) e^{k_2 t} \quad \dots\dots\dots (21)$$

(20)に(11), (15), (16)を代入して整頓すると,

$$C_a = \lambda C_1 \left\{ 1 + \frac{1}{k_1 - k_2} \left(\frac{M_A}{V_A} + k_2 \right) e^{k_1 t} - \frac{1}{k_1 - k_2} \left(\frac{M_A}{V_A} + k_1 \right) e^{k_2 t} \right\} \quad \dots\dots\dots (21)$$

Kety の式 $C_a = \lambda C_1 (1 - A_1 e^{-h_1 t} - A_2 e^{-h_2 t})$

に(21)式の係数をあてはめると,

$$h_1 = \frac{1}{2} \left\{ \frac{M_A + \lambda F}{V_A} + \frac{F}{V_T} - \sqrt{\left(\frac{M_A + \lambda F}{V_A} + \frac{F}{V_T} \right)^2 - \frac{4 M_A F}{V_A V_T}} \right\}$$

$$h_2 = \frac{1}{2} \left\{ \frac{M_A + \lambda F}{V_A} + \frac{F}{V_T} + \sqrt{\left(\frac{M_A + \lambda F}{V_A} + \frac{F}{V_T} \right)^2 - \frac{4 M_A F}{V_A V_T}} \right\}$$

$$A_1 = \frac{1}{h_1 - h_2} \left(\frac{M_A}{V_A} - h_2 \right)$$

$$A_2 = \frac{1}{h_2 - h_1} \left(\frac{M_A}{V_A} - h_1 \right)$$

となり, 動脈血中濃度 C_a は

$$C_a = \lambda C_1 (1 - A_1 e^{-h_1 t} - A_2 e^{-h_2 t})$$

として表わされる.

ii) desaturation process

(3)に $C_1 = 0$ を代入して

$$\begin{cases} \frac{dC_a}{dt} = -\frac{M_A}{V_A} \cdot C_a + \frac{\lambda F}{V_A} (C_v - C_a) \quad \dots\dots\dots (22) \\ \frac{dC_v}{dt} = \frac{F}{V_T} (C_a - C_v) \quad \dots\dots\dots (24) \end{cases}$$

$$(4)より \quad C_a = \frac{V_T}{F} \frac{dC_v}{dt} + C_v \quad \dots\dots\dots (5)$$

$$(5)を t で微分して \quad \frac{dC_a}{dt} = \frac{V_T}{F} \cdot \frac{d^2 C_v}{dt^2} + \frac{dC_v}{dt} \quad \dots\dots\dots (6)$$

(5), (6)を(22)に代入して C_a を消去し整頓すると

$$\frac{d^2 C_v}{dt^2} + \left(\frac{M_A + \lambda F}{V_A} + \frac{F}{V_T} \right) \frac{dC_v}{dt} + \frac{M_A F}{V_A V_T} C_v = 0 \quad \dots\dots\dots (23)$$

$$C_v = X_2(t), \quad \frac{M_A + \lambda F}{V_A} + \frac{F}{V_T} = \alpha, \quad \frac{M_A F}{V_A V_T} = \beta \quad \text{とおけば}$$

(23)は

$$X_2''(t) + \alpha X_2'(t) + \beta X_2(t) = 0 \quad \dots\dots\dots (24)$$

となる. (24)について Laplace 変換を行なうと

$$\mathcal{L}\{X_2''(t)\} + \alpha \mathcal{L}\{X_2'(t)\} + \beta \mathcal{L}\{X_2(t)\} = \mathcal{L}\{0\} \quad \dots\dots\dots (25)$$

$$\mathcal{L}\{X_2''(t)\} = s^2 X_2(s) - s X_2(0) - X_2'(0)$$

$$\mathcal{L}\{X_2'(t)\} = s X_2(s) - X_2(0)$$

$$\mathcal{L}\{X_2(t)\} = X_2(s)$$

$$\mathcal{L}\{0\} = 0$$

$$X_2(0) = C_{v0} \quad \dots\dots\dots \text{desaturation process 開始時}$$

の静脈血中濃度

$$X_2'(0) = 0$$

であるから, (25)は

$$s^2 X_2(s) + \alpha s X_2(s) + \beta X_2(s) = (s + \alpha) C_{v0}$$

$X_2(s)$ について解けば

$$X_2(s) = \frac{(s + \alpha) C_{v0}}{s^2 + \alpha s + \beta} \quad \dots\dots\dots (26)$$

k_1 および k_2 は $s^2 + \alpha s + \beta = 0$ の 2 実根, 但し $|k_1| < |k_2|$ とすると, (26)を変形して

$$X_2(s) = \frac{m C_{v0}}{s - k_1} + \frac{n C_{v0}}{s - k_2} \quad \dots\dots\dots (27)$$

m, n を未定係数法によつて定めると,

$$m = \frac{\alpha + k_1}{k_1 - k_2} \quad \dots\dots\dots (28)$$

$$n = \frac{k_2 + \alpha}{k_2 - k_1} \quad \dots\dots\dots (29)$$

$$\text{但し, } k_1 = \frac{1}{2} (-\alpha + \sqrt{\alpha^2 - 4\beta})$$

$$k_2 = \frac{1}{2} (-\alpha - \sqrt{\alpha^2 - 4\beta})$$

$$\text{故に } m = \frac{-k_2}{k_1 - k_2}, \quad n = \frac{-k_1}{k_2 - k_1}$$

(27)について Laplace の逆変換を行なうと

$$X_2(t) = (m e^{k_1 t} + n e^{k_2 t}) C_{v0} \quad \dots\dots\dots (30)$$

故に $C_v = (m e^{k_1 t} + n e^{k_2 t}) C_{v0} \quad \dots\dots\dots (31)$

(31)を t で微分すると,

$$\frac{dC_v}{dt} = (m k_1 e^{k_1 t} + n k_2 e^{k_2 t}) C_{v0} \quad \dots\dots\dots (32)$$

(31)と(32)を(5)に代入すると

$$C_a = C_{v0} \left\{ \left(\frac{V_T m k_1}{F} + m \right) e^{k_1 t} + \left(\frac{V_T n k_2}{F} + n \right) e^{k_2 t} \right\} \quad \dots\dots\dots (33)$$

$$k_1 k_2 = \frac{M_A F}{V_A V_T} \quad \text{であるから}$$

$$C_a = C_{v0} \left\{ \frac{1}{k_2 - k_1} \left(\frac{M_A}{V_A} + k_1 \right) e^{k_1 t} + \frac{1}{k_1 - k_2} \left(\frac{M_A}{V_A} + k_2 \right) e^{k_2 t} \right\} \quad \dots\dots\dots (34)$$

$$h_1 = -k_1, \quad h_2 = -k_2 \quad \text{とおけば}$$

$$C_a = C_{v0} \left\{ \frac{1}{h_1 - h_2} \left(\frac{M_A}{V_A} - h_2 \right) e^{-h_1 t} + \frac{1}{h_2 - h_1} \left(\frac{M_A}{V_A} - h_1 \right) e^{-h_2 t} \right\} \quad \dots\dots\dots (35)$$

$$\text{故に } C_a = C_{v0} (A_1 e^{-h_1 t} + A_2 e^{-h_2 t}) \quad \dots\dots\dots (36)$$

$$h_1 = \frac{1}{2} \left\{ \frac{M_A + \lambda F}{V_A} + \frac{F}{V_T} - \sqrt{\left(\frac{M_A + \lambda F}{V_A} + \frac{F}{V_T} \right)^2 - \frac{4 M_A F}{V_A V_T}} \right\}$$

$$h_2 = \frac{1}{2} \left\{ \frac{M_A + \lambda F}{V_A} + \frac{F}{V_T} + \sqrt{\left(\frac{M_A + \lambda F}{V_A} + \frac{F}{V_T} \right)^2 - \frac{4 M_A F}{V_A V_T}} \right\}$$

$$+ \sqrt{\left(\frac{M_A + \lambda F}{V_A} + \frac{F}{V_T}\right)^2 - \frac{4M_A F}{V_A V_T}}\}$$

$$A_1 = \frac{1}{h_1 - h_2} \left(\frac{M_A}{V_A} - h_2 \right)$$

$$A_2 = \frac{1}{h_2 - h_1} \left(\frac{M_A}{V_A} - h_1 \right)$$

附録〔III〕 Halothane, diethyl ether, methoxyflurane の動脈血中濃度の理論式

i) Halothane

$$\begin{aligned} F &= 1.5 \text{ l/min, } M_A = 1.8 \text{ l/min, } V_A = 0.85 \text{ l,} \\ \lambda &= 2.0, \quad V_T = 15 \text{ kg, } C_I = 0.44 \text{ vol\%} \\ &= 3.49 \text{ mg/dl} \end{aligned}$$

saturation process

$$C_a = 6.9801(1 - 0.6332e^{-0.0371t} - 0.3667e^{-5.7099t})$$

desaturation process

$$C_a = 6.66(0.6332e^{-0.0371t} + 0.3667e^{-5.7099t})$$

ii) Diethyl ether

$$\begin{aligned} F &= 1.5 \text{ l/min, } M_A = 1.8 \text{ l/min, } V_A = 0.85 \text{ l} \\ \lambda &= 11.8, \quad V_T = 15 \text{ kg, } C_I = 0.61 \text{ vol\%} \\ &= 1.84 \text{ mg/dl} \end{aligned}$$

saturation process

$$C_a = 21.773(1 - 0.9085e^{-0.0092t} - 0.0915e^{-23.0319t})$$

desaturation process

$$C_a = 12.90(0.9085e^{-0.0092t} + 0.0915e^{-23.0319t})$$

iii) Methoxyflurane

$$\begin{aligned} F &= 1.5 \text{ l/min, } M_A = 1.8 \text{ l/min, } V_A = 0.85 \text{ l,} \\ \lambda &= 11.9, \quad V_T = 15 \text{ kg, } C_I = 0.11 \text{ vol\%} \\ &= 0.74 \text{ mg/dl} \end{aligned}$$

saturation process

$$C_a = 8.732(1 - 0.9092e^{-0.0091t} - 0.0908e^{-23.2084t})$$

desaturation process

$$C_a = 4.98(0.9092e^{-0.0091t} + 0.0908e^{-23.2084t})$$

但し、t の単位は minute である。

稿を終るに臨み、終始御指導下さった恩師京都大学医学部麻酔学教室教授稲本晃先生に心から感謝いたします。又、分析装置の製作に関して御協力下さった島津製作所森井貞治氏にお礼を申し上げます。

文 献

- 1) Mayer, S., Maickel, R.P., and Brodie, B.B. : Kinetics of penetration of drugs and other foreign compounds into cerebrospinal fluid and brain. J. Pharmacol. & Exper. Therap., **127** : 205, 1959.

- 2) Rall, D.P., Stabenau, J.R., and Zubrod, C.G. : Distribution of drugs between blood and cerebrospinal fluid : General methodology and effects of pH gradients. J. Pharmacol. & Exper. Therap., **125** : 185, 1959.
- 3) Brodie, B.B., Kurz, H., and Schanker, L.S. : The importance of dissociation constant and lipid-solubility in influencing the passage of drugs into the cerebrospinal fluid. J. Pharmacol. & Exper. Therap., **130** : 20, 1960.
- 4) Davson, H. : A comparative study of the aqueous humour and cerebrospinal fluid in the rabbit. J. Physiol., **129** : 111, 1955.
- 5) Roth, L.J., and Barlow, C.F. : Drugs in the brain. SCIENCE., **134** : 22, 1961.
- 6) Kety, S.S. : The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. Pharmacol. Rev., **3** : 1, 1951.
- 7) Eger, E.I. (II), and Larson, C.P. : Anesthetic solubility in blood and tissues : Values and significance. Brit. J. Anaesth., **36** : 140, 1964.
- 8) Okuda, Y. : A gas chromatographic analysis of the concentration of volatile anesthetics in blood by an ampoule-crash method. Jap. J. Anesth., **17** : 391, 1968.
- 9) Yokota, T., Hitomi, Y., Ohta, K., and Kosaka, F. : Direct injection method for gas chromatographic measurement of inhalation anesthetics in whole blood and tissues. Anesthesiology, **28** : 1064, 1967.
- 10) Rackow, H., Salanitre, E., Epstein, R.M., Wolf, G.L. and Perl, W. : Simultaneous uptake of N₂O and cyclopropane in man as a test of compartment model. J. Appl. Physiol., **20** : 611, 1965.
- 11) Eger, E.I. (II). : Uptake and distribution of anesthetic agents. Ch. 7., 8. New York, McGraw-Hill, 1962.
- 12) Schanker, L.S. : personal communication.
- 13) Haggard, H.W. : Accurate method of determining small amounts of ethyl ether in air, blood and other fluids, together with a determination of the coefficient of distribution of ether between air and blood at various tem-

- peratures. J. biol. Chem., **55** : 131, 1923.
- 14) Tyuma, I., and Satom, I. : Changes in solubility of cyclopropane in water by the presence of neutral salts, protein and erythrocytes. Far east J. Anesth., **4** : 1, 1963.
- 15) Larson, C.P. Jr., and Egar, E.I. (II)., and Severinghaus, J.W. : The solubility of halothane in blood and tissue homogenates. Anesthesiology, **23** : 349, 1962.
- 16) Okuda, Y. : unpublished.
- 17) Perl, W., Salanitro, E., Fpsteia, R.M., Wolf, G.L., and Rackow, H. : Intertissue diffusion effect for inert fatsoluble gases. J. Appl. Physiol., **20** : 621, 1965.