Effects of Premedication, Halothane-N₂O Anesthesia and Surgery on Plasma LH Concentrations in Man

Asahei MAEDA, Mihoko KUDO and Tsutomu OYAMA

Department of Anesthesiology, University of Hirosaki School of Medicine, Hirosaki, Japan

In the previous study a significant increase in plasma immunoreactive luteinizing hormone (LH) concentrations was found following thiopental-N₂O anesthesia alone.

The present study was undertaken to investigate the effects of halothane anesthesia and surgery on human plasma LH concentrations in thirteen male patients (halothane group).

In addition to this, to explore diurnal variations of plasma LH concentrations 10 male patients who received neither anesthesia nor operation were studied, and the effects of preanesthetic medications (premedicated group) were also studied in 11 men. No patients with hepatic, renal or endocrine dysfunction were included.

Both patients of the premedicated group and the halothane group received 100 mg of pentobarbital p.o. at 6:30 A.M., 35 mg of pethidine and 0.5 mg of atropine i.m. at 7:00 A.M.

In the halothane group, anesthesia was induced by inhalation of 1–2% of halothane with nitrous-oxide (4–6 l/min) and oxygen (2 l/min). Anesthesia was maintained with 0.5–1.2% of halothane, 50% of nitrous-oxide and oxygen at least 45 minutes before the beginning of surgery.

Peripheral venous blood samples were obtained from the antecubital vein through an indwelling catheter, times:

(1) 8:00, (2) 8:30, (3) 9:00, (4) 9:30, (5) 10:00, (6) 11:00, (7) 12:00 in the diurnal variation group: (1) 8:00, (2) 8:30, (3) 8:45, (4) 9:00, (5) 9:30, (6) 10:00, (7) 11:00, (8) 12:00 in the premedicated group: and (1) 8:00 just before anesthesia and (2) 15, 30, 45 min after induction of anesthesia but before surgery, (3) 15, 30 min, 1, 2 hours after the start of surgical operation (4) in the recovery room, (5) 8:00 on the first postoperative day, and (6) 8:00 on the 7th day postoperatively in halothane group.

Plasma LH concentrations were determined by the double antibody radioimmunoassay. To avoid interassay error all plasma from each patient was included in the same assay, and the value of 10.7 ± 1.6 (mean $\pm$ S.D.) mIU/ml was obtained among 7 times interassay measurements. The variations of coefficient of accuracy is 6.8% for the value of 12.7 mIU/ml ($n=10$).

The following results were obtained.

1. In the halothane group, plasma LH concentrations increased significantly ($p<0.05$) by 36% of the control level (15.8 ± 1.5 mIU/ml) 30 min after the induction of anesthesia alone. They formed a plateau of high level (20.2–21.2 mIU/ml) till 30 min

after the start of surgery.

2. They began to decrease to the control level of 15.6 ± 1.5 mIU/ml 2 hours after the start of surgery, and the lowest level of 11.5 ± 1.6 mIU/ml was observed on the 1st postoperative day.

3. On the morning of 7th postoperative day, plasma LH concentrations returned to the preoperative levels.

4. In the premedicated-group, plasma LH concentrations were decreased significantly but transiently ($p < 0.01$) to 70% of the control level (14.1 ± 3.5 mIU/ml) at 9:00. Thereafter they went up to the control level.

5. No diurnal variations of the mean plasma LH concentration were observed during a period between 8:00 and 12:00. But, abrupt elevations of plasma LH concentration were recognized in several cases.

The results obtained would imply that halothane anesthesia per se would cause a elevation in LH concentration in the human plasma. However, surgical intervention would have an inhibitory effect on them.

(See pp. 686~691)

麻酔と性ホルモナーヒト血中 Luteinizing Hormone 濃度におよぼす麻酔前投薬, Halothane— 笑気麻酔および手術侵襲の影響

弘前大学麻酔科

前 田 朝 平, 工 藤 美 穂 子
尾 山 力

(昭和48年9月8日受付)

麻酔前投薬, Halothane 麻酔および手術侵襲が, ヒト血中 LH 濃度にいかなる影響をおよぼすかを, 16才から58才までの男子入院患者34名にて検討した. 血中 LH 濃度は radioimmunoassay で測定した. 午前8時から12時までの血中 LH 濃度に日内変動は認められなかったが, 麻酔前投薬はその臨床的効果が存する時期と一致して, 血中 LH 濃度を有意に減少させた. Halothane 麻酔のみで血中 LH 濃度は有意に増加し, 手術によりその増加は阻止され, むしろ血中 LH 濃度が減少することが観察された.

I. は じ め に

さきに著者ら¹⁾は thiopental 一笑気麻酔が, ヒト血中 Luteinizing Hormone (以下 LH) 濃度を増加させ, 一方, 手術侵襲は Aono ら²⁾の説と異なり, 血中 LH 濃度を増加させず, むしろ減少させることを報告した.

今回は, Halothane 一笑気麻酔 (以下 GOF 麻酔) および術中・術後の血中 LH 濃度の変動と, 著者らが投与している麻酔前投薬の影響についても検討し, 興味ある結果を得たので報告する.

II. 研 究 方 法

1. 対象患者: 弘前大学附属病院に手術のため入院した16才から58才までの男子34名で, いずれも肝一腎機能正常で, 内分泌疾患の既往はなかった. 研究は以下の3群に分けて行つた.

1) 34名中10名は無処置群とし, 午前8時から正午までの血中 LH 濃度の変動をみた. 本群と次の麻酔前投薬群は, いずれも午後執刀の予定であり, 午前中は絶食安静を保つた.

2) 11名は麻酔前投薬群とし, 本群をもつて次の GOF 麻酔群の対照とした. 前投薬として手術前日20時および当日6時30分に pentobarbital (ラボナ錠) 各100mgを経口投与し, 7時に meperidine (オピスタン) 35mg, atropine 0.5mg を各々筋注した.

3) 13名は GOF 麻酔下で午前9時に手術を施行された. 患者, 手術々式, 手術時間および麻酔時間は Table 1 に示すごとくである.

麻酔前投薬群と同様に前投薬を投与したあと, 8時15分に Halothane 1~2%+笑気 4~6l/min+酸素 2l/min の半閉鎖式循環麻酔で導入を開始し, その後 Halothane 0.5~1.2% と笑気・酸素各 2l/min にて麻酔を維持した.

GOF 麻酔のみの影響をみるため, 導入後45分間は麻酔のみを行い, その後に手術を開始した. 麻酔中は

Table 1 Patients and Procedures Halothane-N₂O Anesthesia

Case	Age	B.W. (kg)	Operation	Ope. time	Anc. time
22	16	52	laminectomy	2°20'	3°45'
23	21	53	suture of tendon	1°35'	2°35'
24	24	52	cholecystectomy	3°00'	4°15'
25	21	59	skin graft	1°50'	2°50'
26	56	44	amputation of rectum	4°35'	5°37'
27	27	52	lobectomy	5°10'	6°30'
28	47	58	laminectomy	3°50'	5°15'
29	58	38	drainage of pancreas cyst	3°55'	5°05'
30	21	58	bone graft	2°00'	3°15'
31	16	69	spondylodesis	2°25'	3°25'
32	25	50	resection of exostosis	1°45'	2°45'
33	38	70	gastrectomy	2°55'	3°50'
34	40	60	laminectomy	3°45'	4°50'

補助または調節呼吸を行い、筋弛緩剤は必要に応じて dTc (クラーレ) 1 回 3～6 mg ずつ静注した。

麻酔深度の判定には、動脈血中 Halothane 濃度を経時的にガスクロマトグラフィーで測定し、脳波をも参考にした。

動脈血の酸-塩基平衡は Astrup の装置および Severinghaus の CO₂ 電極を用いて測定した。

2. 採血方法、採血時間および血漿 LH 濃度測定法

原則として肘静脈に canulation し、ヘパリナイズした注射筒で 5 ml 採血し、直ちに冷却、遠心分離して LH 測定日まで血漿を -20℃ で凍結保存した。

採血時間および回数は以下のごとくであり、いずれの群も 8:00 を control 値とした。

- 1) 無処置群; ①8:00, ②8:30, ③9:00, ④9:30, ⑤10:00, ⑥11:00, ⑦12:00 の計 7 回である。
- 2) 麻酔前投薬群; ①8:00, 続いて、GOF 麻酔群の麻酔 15, 30 および 45 分に相当する各々 ②8:30, ③8:45, ④9:00, 手術開始後 30 分, 1 および 2 時間に相当する ⑤9:30, ⑥10:00, ⑦11:00, さらに麻酔覚醒時に相当するものとして ⑧12:00 の計 8 回採血した。
- 3) GOF 麻酔群は ①麻酔導入直前 (8:00), ②麻酔開始後 15 分, ③同 30 分, ④同 45 分, ⑤手術開始後 15 分, ⑥同 30 分, ⑦同 1 時間, ⑧同 2 時間, さらに術後は *⑨麻酔覚醒充分と思われる時点 (recovery room, 以下 R.R.), ⑩翌朝 8 時および *⑪1 週間後の 8 時, 計 11 回の採血をした。

血漿 LH 濃度の測定は第 1 ラジオアイソトープ社の二抗体法による LH kit³⁾ を使用し、血漿 0.1 ml を用いた。本法によるキット間の再現性および同一キット内の精度の変動係数は各々 15.4 および 6.8% 以内であった。

III. 研 究 成 績

1. 無処置群および麻酔前投薬群

無処置群の血漿 LH 濃度は、Table 2 のごとく control 値 14.9 ± 1.7 (Mean $\pm$ S.E.) mIU/ml に比し 9 時 30 分において幾分高値を示したが、いずれも有意差がなかった。しかし個々の症例では 8 時の値と同じレベルで経過するものは少なく、増減の著るしいものもあつた。

麻酔前投薬群も Table 2 に示すごとくであるが、control 値 14.1 ± 3.5 mIU/ml に対し 8 時 30 分値、8 時 45 分値と漸減し、9 時には 9.9 ± 2.4 mIU/ml ($p < 0.01$) と有意差のある低値となつた。その間、臨床上腺麻酔前投薬の効果は良好であつた。9 時 30 分値が 15.5 mIU/ml と control 値に復してからの変動がなかった。

Table 2 Effect of Premedications on Plasma LH Concentrations

	Case	Age	8:00	8:30	8:45	9:00	9:30	10:00	11:00	12:00
no premedication	136		8.0	8.0		26.0	23.0	15.0	9.5	8.0
	258		16.4	13.0		12.0	16.4	16.0	20.0	27.0
	346		18.4	10.2		12.0	12.0	11.0	8.0	32.4
	421		9.5	9.5		10.0	9.5	8.2	12.0	12.0
	548		12.0	16.0		16.4	13.0	12.5	17.0	12.0
	650		20.2	17.4		13.0	36.8	26.0	20.4	12.0
	728		25.0	20.4		19.2	26.0	20.4	17.2	12.5
	829		19.2	13.0		19.2	19.2	12.0	27.0	20.4
	939		13.0	19.2		27.0	28.0	26.0	20.4	28.0
	1023		8.0	6.5		6.0	6.0	8.5	8.5	6.5
Mean±S.E.			14.9±1.7	13.3±1.4		16.0±2.0	18.9±2.8	15.5±1.9	16.0±1.8	17.0±2.7
P				0.26		0.69	0.15	0.78	0.59	0.47
20:00 pentobarbital 100mg per os 6:30 " " " " 7:00 meperidine 35mg i.m. 7:00 atropine 0.5mg i.m.	1120		6.0	6.4	8.0	4.5	9.0	13.0	13.0	13.0
	1249		4.5	4.8	4.0	4.0	6.0	—	6.0	—
	1338		6.5	6.0	6.0	6.5	10.5	4.0	15.5	4.5
	1452		31.5	26.0	28.5	20.0	38.0	31.5	24.5	17.5
	1547		10.5	8.5	8.0	6.5	—	8.0	6.0	8.5
	1624		15.5	15.5	9.5	9.5	9.5	14.5	10.5	10.5
	1736		43.5	36.0	40.0	30.5	50.0	44.0	32.5	52.5
	1819		8.5	8.0	10.5	4.5	4.5	4.0	8.0	6.0
	1940		16.0	14.5	12.5	13.0	13.0	12.5	20.0	13.0
	2019		6.5	8.0	8.0	6.0	8.5	8.5	8.0	4.0
	2135		6.5	10.0	6.5	4.0	6.0	10.5	11.0	6.0
Mean±S.E.			14.1±3.5	13.0±2.7	12.8±3.1	9.9±2.4	15.5±4.6	15.0±3.8	14.0±2.4	12.7±4.3
P				0.27	0.13	P<0.01	0.82	0.87	0.98	0.81

2. GOF 麻酔群

Table 3 に示すごとく, 麻酔開始直前の血中 LH 濃度は $15.8 \pm 1.5 \text{ mIU/ml}$ と前述の二群と同じレベルにあった. GOF 麻酔開始後15分値は $20.2 \pm 2.1 \text{ mIU/ml}$ と増加の傾向にあり, 麻酔30分値で $21.5 \pm 1.6 \text{ mIU/ml}$ ($p < 0.05$) と最高値に達した. その後麻酔45分, 手術開始15分および30分値と高値を保つたがそれ以上には上昇しなかった.

手術開始後1時間値に $18.4 \pm 2.1 \text{ mIU/ml}$ と下降の徴しがみえ, 2時間値は control 値に復し, 術後の R.R. 値ですでに $12.6 \pm 1.5 \text{ mIU/ml}$ と control 値より低値になった. その後も術中からの漸減傾向が持続し, 術翌朝は $11.5 \pm 1.6 \text{ mIU/ml}$ ($P < 0.1$) と更に低下した. 術1週間後には $16.3 \pm 1.8 \text{ mIU/ml}$ と control 値まで回復している.

麻酔および術中の動脈血中 Halothane 濃度は Table 3 に示すごとく, 麻酔15分で 9.4 mg/100ml と十分な麻酔深度にあり, 麻酔30分値以降は $12 \sim 13.3 \text{ mg/100ml}$ と中等度の麻酔深度を保つた. R.R. 値は, 患者は麻酔からの覚醒が充分であり, 血中 Halothane 濃度も痕跡程度であった. この間の EEG の変化は, 各々の血中 Halothane 濃度と並行していた.

動脈血の酸—塩基平衡についても Table 3 に示すごとくであり, 麻酔および術中を通じて, 軽度の呼吸性アルカローシスの状態であった.

Table 3 Effect of Halothane-N₂O Anesthesia on Plasma LH Concentrations and Arterial Blood Gas and Acid-Base Analysis

	Case	Preinduction	Ane.			Ope.				Post-ope.		
			15'	30'	45'	15'	30'	1°	2°	R.R.*	1d	1w
LH mIU/ml	22	20.0	13.4	15.5	16.4	9.6	12.0	13.4	12.0	9.6	9.6	9.6
	23	21.0	22.4	22.4	22.4	15.5	18.2	13.4	6.4	4.5	12.0	—
	24	21.0	22.4	21.0	18.2	18.2	18.2	18.2	16.4	13.4	—	26.8
	25	8.0	12.0	21.0	13.4	13.4	15.5	8.0	16.4	9.6	8.0	12.0
	26	—	—	—	33.2	26.5	26.5	30.5	20.0	15.5	—	—
	27	20.0	15.5	15.5	21.0	22.4	20.0	13.6	15.5	8.0	12.0	20.0
	28	12.0	28.2	28.2	26.2	18.2	22.4	16.4	15.5	8.0	13.4	16.4
	29	18.2	24.0	25.4	22.4	22.4	21.0	21.0	12.0	13.4	18.2	20.0
	30	18.2	16.4	15.5	25.4	28.2	21.0	15.5	28.2	24.0	24.0	16.4
	31	13.4	13.4	15.5	12.0	12.0	12.0	13.4	12.0	9.6	12.0	15.5
	32	4.0	—	16.4	8.0	16.4	21.0	16.4	9.6	—	5.0	13.4
	33	16.4	34.6	34.6	36.8	40.5	42.0	37.6	18.2	20.0	5.0	4.5
	34	18.2	20.0	24.0	15.5	20.0	20.0	22.4	21.0	16.4	8.0	25.4
	Mean ±S.E. P	15.8±1.5	20.2 ±2.0 0.11	21.2 ±1.6 <0.05	20.8 ±2.1 <0.1	20.2 ±2.1 0.13	20.7 ±2.0 <0.1	18.4 ±2.1 0.35	15.6 ±1.5 0.90	12.6 ±1.5 0.23	11.5 ±1.6 <0.1	16.3 ±1.8 0.84
Halothane mg/100ml	—	—	9.4 ±2.2	12.0 ±3.2	—	—	12.2 ±3.7	13.3 ±4.3	—	1.1 ±0.7	—	—
pH	7.44±0.04	7.49 ±0.06	7.44 ±0.06	—	—	7.44 ±0.06	7.43 ±0.06	—	7.41 ±0.04	—	—	—
PaCO ₂ mmHg	37.4±3.8	34.0 ±6.3	36.3 ±7.5	—	—	37.1 ±8.1	37.0 ±6.8	—	38.2 ±4.7	—	—	—
PaO ₂ mmHg	86±11	195 ±38	178 ±36	—	—	168 ±35	172 ±42	—	94 ±28	—	—	—

*recovery room

IV 考 案

1. 血中 LH 濃度と麻酔前投薬

無処置群の血中 LH 濃度は、午前 8 時から正午までの短い間で経時的には統計上有意の変動は認められなかったが、個々の例を検討してみると、Nankin ら⁴⁾の述べるごとく abrupt elevation が多くの例に観察された。

一方、11例の麻酔前投薬群では、control として採血した 8 時には、前投薬の臨床効果が顕れているが、無処置群の control 値に比し差はなかった。しかし、その後 1 時間にわたって、無処置群の動きと異なり一様に漸減し、9 時の値は -30% と有意に減少した。

pentobarbital⁵⁾ や atropine⁶⁾ が LH 分泌を抑制することは動物にて知られていたが、ヒトにおいてもこれらの薬剤が、少量の臨床的使用量で LH 分泌を抑制することが示唆された。

次いで臨床的な前投薬効果がほぼ消失している 9 時 30 分値以降は、再び control 値のレベルに戻っており、abrupt elevation と思われる軽度の上昇をするものも少数例にみられ、臨床的な前投薬効果の消長と血中濃度の推移とが一致しているように思われた。

2. 血中 LH 濃度に及ぼす麻酔剤の影響

GOF 麻酔群では、麻酔開始後 15 分で血中 LH 濃度がすでに 27% の増加をし、麻酔 30 分では最高の 36%

と有意 ($P>0.05$) に増加している。前述のごとく、麻酔前投薬は無処置時には増減各々である血中 LH 濃度の変動を、一様に低下させることから、GOF 麻酔によつて血中 LH 濃度の上昇がもたらされたことは明らかである。

麻酔による血中 LH 濃度の増加は、既に報告したごとく、Thiopental-笑気麻酔によつても同様に認められている¹⁾。

GOF 麻酔によつて血中 Testosterone 濃度が減少することは、Thiopental-笑気麻酔および Neuroleptanesthesia 時と同様に知られており⁷⁾⁸⁾⁹⁾、GOF 麻酔による血中 LH 濃度の増加に、Testosterone 減少による feed-back 機構が関与していることが考えられるが、Neuroleptanesthesia 時には血中 LH 濃度の変動が認められないことから、その可能性は小さい。

また、GOF 麻酔によつて腎機能が低下することが知られており¹¹⁾、麻酔による血中 LH 濃度増加は腎からの LH 排泄減少によることも考えられるが、既に発表した¹⁾と同様、腎機能低下からだけでは麻酔中の LH 濃度増加は説明されず、著者らはこの増加は LH-RH 分泌を介したものと推察している。麻酔時の LH-RH 測定は今後の興味ある課題である。

GOF 麻酔30分以降手術開始30分(麻酔75分)までの45分間、血中 LH 濃度は plateau となつている。このことは GOF 麻酔による血中 LH 濃度増加は、自然睡眠時にみられるごとく brief repeated increase¹²⁾ではなく、少なくともこの間には、下垂体からの持続した LH 分泌があつたものと思われる。

3. 血中 LH 濃度に及ぼす手術侵襲の影響

手術開始後30分までは血中 LH 濃度は plateau になつているが、手術1時間値からは麻酔条件が一定であるにもかかわらず低下をはじめた。この傾向は thiopental-笑気麻酔時¹⁾にもほぼ同様に認められ、また麻酔のみの影響を考慮せず“手術侵襲は血中 LH 濃度を増加させる”とした Aono ら²⁾の報告にもみられる。

麻酔30分値から少なくとも45分間、血中 LH 濃度が plateau を保ち、その後に下降を始める著者らの成績と、麻酔時間にして45分前後に相当すると思われる手術30分値に最高値をみてその後に下降を始める Aono ら²⁾の成績とを併せ考えれば“手術侵襲は血中 LH 濃度を減少させる”と考えた方が妥当である。術直後から翌朝へと時間を追つて control 値より更に低下することも説明される。

一方、Hagino ら¹³⁾は glucocorticoid が視床下部に作用して性腺刺激ホルモン分泌に対する閾値を上昇させるのではないかという動物実験の結果を報告している。また性腺刺激ホルモンの減少と cortisol の増加とが同時にみられることや¹⁴⁾¹⁵⁾、手術はどの麻酔剤を使用した場合でも血中 cortisol 濃度を著増させ、約30分で plateau に達することも知られている¹⁶⁾。従つてヒトにおいても Hagino ら¹³⁾の推察している如き機序により、手術侵襲が LH 分泌を抑制することが示唆される。

V 結 語

1. 肝—腎機能正常で、内分泌疾患の既往のない34名の男子入院患者について、経時的に血中 LH 濃度を測定し、麻酔前投薬の影響および Halothane—笑気麻酔と手術侵襲の影響を検討した。

2. 10名の無処置群で、午前8時から正午までは血中 LH 濃度に有意の変動は認められなかつた。しかし個々の例では濃度に著明な変動を示すものもあつた。

3. Pentobarbital, atropine および meperidine を投与された群11名で、午前8時の値に比し9時には約30%の有意の減少が認められた。その後、9時30分値以降は正午まで統計上有意の変動はなかつた。

4. 13名の Halothane—笑気麻酔群で、麻酔のみで血中 LH 濃度は+36%と有意に増加した。

5. 麻酔に引き続き、手術開始30分値までは血中 LH 濃度は高値を保つたが、手術1時間値以降は低下しはじめ、術後は更に下降を続けて control 値より低値となり、翌朝最低値となつた。

(本論文の一部は、昭和46年4月第18回日本麻酔学会総会において発表した。)

文 献

- 1) 前田朝平：麻酔，21：624，(1972).
- 2) T. Aono, K. Kurachi, S. Mizutani, Y. Hamanaka, T. Uozumi, A. Nakashima, K. Koshiyama, and K. Matsumoto : J. Clin. End. Met. 35 : 535, (1972).
- 3) 吉本祥生, 森寺邦三郎, 井村裕夫：ホルモンと臨床，21：753，(1973).
- 4) H.R. Nankin, and P. Troen : J. Clin. End. Met. 33 : 558, (1971).
- 5) Everett, J.W. and C.H. Sawplr : Endocrinology 47 : 198, (1950).
- 6) Everett, J.W., C.H. Sawyer, and J.E. Markee : Endocrinology 44 : 234, (1959).
- 7) 青木紀道, 尾山 力, 工藤 剛：外科，33：1392，(1971).
- 8) T. Oyama, and T. Kudo : Brit. J. Anaesth. 44 : 704, (1972).
- 9) T. Oyama, A. Aoki, and T. Kudo : Der Anaesthetist 21 : 364, (1972).
- 10) 前田朝平, 他：麻酔 (投稿中)
- 11) Mazze, R.I., Schwartz, F.D., Slocum, H.C., and Barry, K.G. : Anesthesiology 24 : 279, (1963).
- 12) H.R. Nankin, and P. Troen : J. Clin. End. Met. 35 : 705, (1972).
- 13) Hagino, N., M. Watanabe, and J.W. Goldzieher : Endocrinology 84 : 308, (1969).
- 14) 小林拓郎：間脳，下垂体，性腺系の動的考察，1968，60，第20回日本産婦人科学会総会招請講演要旨，東京.
- 15) Matsumoto, S., Igarashi, M., Tohma, K. Kudo, and Yokota, N. : Endocrinol. Japon. 14 : 320, (1967).
- 16) 松本文雄, 尾山 力：ホルモンと臨床，16，291，(1968).