Anesthesia and Stress Response

Hajime Segawa and Kenjiro Mori

Department of Anesthesiology, Kyoto University, Faculty of Medicine, Kyoto, Japan

Key Words: stress response, noxious stimulation, pain, cytokine, anesthetics, opioids, epidural anesthesia, spinal anesthesia

全身麻酔とストレス反応

瀬川 一 森 健次郎

京都大学医学部 麻酔学教室

はじめに

手術は循環, 内分泌代謝, 免疫などの生体内部環境に多大な影響を与える。これらはストレス反応と総称される一種の防御反応と考えられるが, 一方でその過剰な反応は, 代謝亢進状態や体液の過剰な貯留の遷延を招き, 心筋の仕事量を増大させ手術の予後に悪影響を与える。したがって, このストレス反応をいかにコントロールするかが, 近代麻酔学の課題のひとつである。ここでは手術侵襲に対するストレス反応の成因と, 麻酔によるその修飾について概説する。

ストレス反応の成因

生体に損傷が加えられたときにみられるストレス反応の形成には, 痛みなどの神経性の要因と, なんらかの体液性の因子が関与することが古くからの多くの研究によって明らかにされてきた。Gordon はラットの下肢に骨折や軽度の熱傷を加えたときにみられる副腎皮質機能の亢進反応が, あらかじめ受傷部位を支配する末梢神経を切断しておくことによって消失するが, 重篤な熱傷では反応を抑制できない

ことを観察した¹⁾。以後, 同様な実験結果が脊髄や延髄の切断でも得られたことから, Hume らは, 組織損傷による ACTH 分泌の亢進は, 受傷部位からの脳への神経性入力に primally な要因であり, 損傷が重篤になるとさらに未知の体液性要因が関与してくると結論している²⁾³⁾。

手術は計画的に生体に加えられる組織損傷であることから, 手術侵襲に対するストレス反応においても, 神経性の要因が重要な役割を果たすことが予想される。Ukai らは犬に全身麻酔下で胃切除術を行ったときにみられるバゾプレッシンの分泌亢進反応が, 頸椎レベルでの脊髄横断ないし Th4 から L5 の後根切断の前処置によって消失するが, 迷走神経切断はバゾプレッシンの分泌亢進に影響を与えないことを観察し, このことから開腹手術の際にみられるストレス反応の形成には, 脊髄を介する内臓知覚神経経路が重要であることを指摘した⁴⁾。ヒトにおいては, 全身麻酔下で行われた種々の手術で, 挿抜管や皮切, 腹部臓器の牽引などの操作に反応して ACTH やバゾプレッシンの分泌が著明に亢進することが報告されている⁵⁻⁸⁾。これらの事実から現在では, 術野に加えられた侵害刺激が侵害受容器から末梢神経を介して中枢神経系に至り, 神経内分泌系を

賦活してストレスホルモンの分泌を亢進させる経路が、手術侵襲に対するストレス反応の成立に重要であると認識されている。

ストレス反応の形成に体液性の因子が関与する可能性は、前述したように古くから指摘されていたが、その本体は長く不明であった。近年、免疫系のメディエーターであるサイトカイン類に関する研究が急速に進み、これらのサイトカインが免疫系のみならず循環系、内分泌代謝系をも含むきわめて広範な生理作用を持つこと、各サイトカインは相互作用によって複雑なネットワークを形成し、生体の恒常性維持を行っていることが明らかになりつつある。とくにストレス反応を引き起こす体液性の因子となりうるものとして、これらのサイトカインのうち、炎症反応に関係すると考えられている $\text{TNF}\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8 の作用が注目されている。

$\text{TNF}\alpha$ は別名を cachectin と呼ぶように、lipoprotein lipase 活性を抑制し悪液質を引き起こす原因物質と考えられているが⁹⁾、その他にも発熱¹⁰⁾、血圧低下¹¹⁾、代謝性 acidosis、高血糖¹²⁾、ACTH 分泌亢進¹³⁾などを引き起こす。IL-1 は発熱¹⁴⁾、急性期蛋白の誘導¹⁵⁾、ACTH 分泌の亢進¹⁶⁾、筋融解¹⁷⁾¹⁸⁾などの生理作用を持つ。IL-6 もまた発熱¹⁹⁾、ACTH 分泌作用²⁰⁾を持つが、とくに IL-6 は直接、肝細胞で急性期蛋白産生を刺激することから²¹⁾、IL-1 による急性期蛋白の誘導も、多くは IL-1 によって誘導された IL-6 を介して起こるものと考えられている。サイトカインは痛みの修飾作用も持つ。IL-1 が強い痛覚過敏作用を持つことが Ferreira らによって報告されていたが²²⁾、近年 IL-8 が交感神経性の痛みに対しても痛覚過敏作用を示すことが Cunha らによって報告された²³⁾。これらのことから、サイトカイン類が手術侵襲に対するストレス反応形成に関与していることが予想され、手術中の血中サイトカイン濃度を測定する試みが行われている。

Shenkin らはヒトにおいて術後早期からの血中 IL-6 濃度の上昇を観察したが、 $\text{TNF}\alpha$ 、IL-1 にははっきりとした変化がなかったことを報告している²⁴⁾。Pulicino らは手術ないし多発外傷の患者で血

中 IL-6 と急性期蛋白の上昇を確認したが、 $\text{TNF}\alpha$ の上昇はみいだせなかったことを報告している²⁵⁾。同様に Dipadova らも手術中、IL-6 は上昇するが TNF 、IL-1 は変化しないことを報告している²⁶⁾。動物実験でもラットに開腹刺激を加えた際に、IL-6 は上昇するが TNF は変化しないことが Ayala らによって報告されている²⁷⁾。一方、Calogero らは術中術後において TNF 、IL-1 および IL-6 の上昇を観察している。我々も股関節置換術では検出できなかった血中 IL-6 と $\text{TNF}\alpha$ が、臍頭部十二指腸切除術では上昇することを観察している²⁸⁾。IL-8 に関しては食道再建術の術中術後に上昇することが酒本らによって報告されている²⁹⁾。これらの結果から、現在のところ手術侵襲に伴って血中濃度の上昇が多くの研究者によって確認されているサイトカインは IL-6 である。

Cruickshank らは血中 IL-6 濃度は、手術侵襲が大きくなるに従って高値を示し、さらに血中 IL-6 と CRP 濃度の間に相関関係があることをみだしている³⁰⁾。Joris らは開腹と腹腔鏡下でそれぞれ行われた胆嚢摘出術を比較して、腹腔鏡下に行われた胆嚢摘出術の方が、術後の血中 IL-6、CRP 濃度、白血球数、血糖値が有意に低く、入院期間も短かったことを報告している³¹⁾。これらのことから組織の損傷が免疫系を賦活し、産生された IL-6 が局所では炎症反応を引き起こし、一方で全身性には肝細胞での CRP などの急性期蛋白の産生亢進反応を惹起することがほぼ明らかとなってきた。他のサイトカインに関しても測定感度の改善など、研究が進めば手術侵襲に対するストレス反応形成における役割が明らかになると思われる。

麻酔によるストレス反応の修飾

1. 吸入麻酔薬

過去から現在にかけてもっとも多く使われている全身麻酔薬は、ハロセンやイソフルレンなどの揮発性吸入麻酔薬であり、全身麻酔薬の標準薬と考えられている。そのため新しい麻酔薬や麻酔法のストレス反応に対する抑制効果をみる場合の対照群とされ

ることが多く、吸入麻酔薬自身の持つ、手術侵襲によるストレス反応に対する作用に関する研究は少ない。

Roizen らは皮膚切開直後の血中ノルエピネフリン濃度の上昇の抑制をハロセン、エンフルレン、モルヒネの3者で比較し、ハロセンとモルヒネは用量依存的に反応を抑制するがエンフルレンにはそのような作用がないことを報告した³²⁾。Lacoumenta らは2つの異なった濃度のハロセン麻酔で行われた手術において、血糖、コルチゾール、カテコラミンなどの変化を比較し、差がみられなかったと報告している³³⁾。また吸入麻酔薬を対照群に置いた多くの研究をみると、ACTH やコルチゾールなどのストレスホルモンが生理的範囲を大きく越えた反応を示していることから考えて、吸入麻酔薬は手術侵襲によるストレス反応を抑制する作用をほとんど持たないか、あってもごく弱いものと考えられる。

2. 麻 薬

麻薬は古くから鎮痛薬として用いられており、ストレス反応の抑制効果についても、古くは Briggs らがラットの開腹時の ACTH の上昇をモルヒネが抑制することを観察している³⁴⁾。ヒトにおいても George らが腹部手術や開心術において、ハロセン麻酔とモルヒネ 1, 2, 4 mg/kg の投与とを比較し、モルヒネが用量依存的にコルチゾールと成長ホルモン (GH) の分泌を抑制することを報告している³⁵⁾。

モルヒネとともによく使われる麻薬であるフェンタニルに関しても多くの研究が行われている。開心術を対象とした研究ではフェンタニルの 60~100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与によって、人工心肺開始までの手術刺激に対するコルチゾール、GH、バゾプレッシン、カテコラミンなどのホルモン分泌亢進が完全に抑制された^{36~40)}。開腹手術では、Hall らは卵管形成術では 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のフェンタニルの投与によってコルチゾールや GH の反応を完全に抑制した⁴¹⁾のに対し、胃切除術などの上腹部手術ではコルチゾールの分泌の抑制はわずかであったと報告している⁴²⁾。これらの研究ではフェンタニル 50~100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ という量が用いられているが、これはいわゆる大量フェンタニル

麻酔と呼ばれるもので、手術中の循環動態が安定することから stress free anesthesia と考えられ、開心術に好んで用いられているが、実際に開心術では内分泌反応からみても stress free の状態が得られている。しかし上腹部手術では大量のフェンタニルを投与しても内分泌反応の抑制はわずかであるため、術後に遷延する呼吸抑制の副作用を考えると、上腹部手術にこの麻酔法を用いることは疑問であると Hall らは指摘している⁴³⁾。

硬膜外腔やくも膜下腔に麻薬を投与する鎮痛法は、全身投与に比べ、少量でより確実な鎮痛が得られることから、近年術後鎮痛に好んで用いられている。Christensen らは子宮摘出術で、全身麻酔と、全身麻酔に 4 mg のモルヒネを硬膜外に投与した場合を比較し、血中コルチゾール濃度は術中は同じように上昇したが、術後では後者が低いことを報告した⁴³⁾。GH について同様な結果であることが矢尾らによって報告されている⁴⁴⁾。くも膜下にモルヒネを 0.4 mg 投与した場合のコルチゾールの反応も同様であった⁴⁵⁾。以上のことから、これらの麻酔ないし鎮痛法は術後のストレス反応はある程度抑制し得るが、手術侵襲そのものに対する抑制はほとんどみられないと考えられる。

3. 硬膜外麻酔、脊椎麻酔

痛みを中心とする末梢からの神経性入力、ストレス反応形成の重要な経路の1つであることは前述した。この神経性入力を局所麻酔薬による硬膜外麻酔や脊椎麻酔を用いて遮断することによって、ストレス反応を抑制する試みが多く行われてきた。Newsome らはヘルニア根治術を全身麻酔下と脊椎麻酔下で行い、脊椎麻酔下では GH、ACTH の上昇がみられないことを報告した⁴⁶⁾。一方 Bromage らは開胸ないし開腹術時の血糖、コルチゾールの反応を、全身麻酔と硬膜外麻酔を併用した全身麻酔で比較し、血糖値は硬膜外麻酔の併用で完全に抑制されるが、コルチゾールの反応には両方で差がなかったことから、ストレス反応の形成には、硬膜外麻酔では遮断されない迷走神経を介して伝えられる刺激が関与していることを示唆した⁴⁷⁾。

その後、コルチゾールや GH の分泌をストレス反応の指標として、子宮摘出術を対象にした同様の研究がいくつかなされたが、その結果は完全に抑制されるという報告と、抑制が不完全ないし抑制されないという報告の両者がみられた⁴⁸⁻⁵¹⁾。この違いは硬膜外麻酔で得られた無痛域が報告によって異なるためであることが予想されたが、1977 年に Engquist らが硬膜外麻酔による無痛域を段階的に広げ、それぞれの子宮摘出術時のコルチゾールの反応を観察し、S から Th4 のレベルまで無痛域を得ると、反応が完全に抑制され、Th 4 から Th 6 では抑制が不完全になり、Th 8 以下ではまったく抑制されないことをみだした⁵²⁾。このことは GH やプロラクチン、ACTH などの他の下垂体ホルモンについても当てはまることが多くの研究で明らかとなった⁵³⁻⁵⁶⁾。

股関節や下肢の手術では Th 10 以上の無痛域を得ることによって、ストレス反応は完全に抑制できることが確認されている^{28,57-59)}。これらのことから骨盤内臓より下位の手術では、硬膜外麻酔によってストレス反応を完全に抑制することが可能となった。一方上腹部の手術では Bromage の報告以後、胆嚢摘出術や胃切除術を対象に硬膜外麻酔によって、Th3 ないし Th 4 から Th 12 ないし L 2 までの無痛域がストレス反応に与える影響を、全身麻酔単独の場合と比較する研究が多くの研究者によって繰り返行われた。しかしながら Bromage らの報告と同様に、硬膜外麻酔は高血糖反応を完全に抑制するが、ACTH、コルチゾールなどの内分泌亢進反応に対しては、Tønnesen⁶⁰⁾ らの報告を除いて、まったく無効であるか、効果があっても不完全であった^{28,61-66)}。

上腹部の手術では硬膜外麻酔によってストレス反応が抑制されない理由として、Kehlet は、1. 体性ないし交感神経性入力遮断が不十分であった可能性、2. 硬膜外麻酔では迷走神経ないし横隔神経を介する入力を遮断できないこと、3. 仙骨神経叢を介する入力がある可能性、4. なんらかの体液性因子が関与している可能性があることを指摘している⁶⁷⁾。Bonica によると⁶⁸⁾、子宮の知覚は Th 10 から Th 12 レベルの交感神経に支配されているので、理論的に

はその範囲をカバーする無痛域を得れば術野からの神経性入力は遮断できるはずである。しかし実際には、子宮摘出術では皮膚分節で Th 4 までの無痛域がストレス反応の抑制に必要なことは前述した通りである。脊椎麻酔では交感神経の遮断領域が皮膚における無痛域より狭いこと示唆する報告を Bengtsson らが行っており⁶⁹⁾⁷⁰⁾、もしこの現象が硬膜外麻酔についても同じであるなら、子宮摘出術に対するストレス反応を抑制するには、皮膚分節での無痛域が Th4 のレベルまで必要であることの説明になり得る。同様に胃や胆嚢の知覚は Th 5 から Th 10 の交感神経に支配されているので、多くの研究で行われている皮膚分節での Th 3 ないし Th 4 までの無痛域では、それらからの神経性入力を完全に遮断することができないのかもしれない。

迷走神経の関与は、はじめ Bromage らによって示唆されたが⁴⁷⁾、その後全身麻酔単独群、全身麻酔に硬膜外麻酔を併用した群、硬膜外麻酔に加えてさらに開腹後に横隔膜下で局所麻酔薬による迷走神経遮断を行った群で、胆嚢摘出術、胃切除術に対するコルチゾールの反応を比較する研究がそれぞれ Traynor と Tsuji らによって行われたが、両者とも迷走神経遮断の効果はみいだせなかったとしている⁷¹⁾⁷²⁾。Tsuji らはさらに迷走神経ではなく腹腔神経叢を局所麻酔薬でブロックする同様の研究を行い、コルチゾールの反応が硬膜外麻酔群より有意に低かったことから、上腹部手術で硬膜外麻酔によってストレス反応が抑制されないのは、迷走神経を介する刺激によるものではなく、硬膜外麻酔では内臓神経からの刺激を遮断しきれないことが原因であると結論している⁷³⁾。

これらの報告と前述の犬に胃切除術を行う実験の結果⁴⁾などから、迷走神経の手術侵襲に対するストレス反応の形成へ関与は少ないと考えられている。しかしながら Hawthorn らは ferret を用いた研究で、腹部迷走神経の電気刺激によってバズプレッシン分泌が著明に亢進することを報告しており⁷⁴⁾、なんらかの知覚刺激が迷走神経を介して中枢に達し、神経内分泌系を賦活する可能性も完全には否定でき

ない。上腹部手術時のストレス反応形成における神経性因子の重要性については今後さらに検討が必要であろう。体液性因子によるストレス反応形成に関する研究は、サイトカインの発見によって新たな展開をみせているが、その研究は緒についたばかりである。

前述したように、現在ストレス反応の形成との間に関連性がみいだされているのは、IL-6による急性期蛋白の透導のみである。我々は脾臓十二指腸切除術において術中から血中のエンドトキシンとともにTNF, IL-6の上昇を観察しており²⁸⁾、広範囲に消化管を損傷することのような手術では、腸内細菌による術野の汚染がエンドトキシン血症を引き起こし、それによって誘導されたサイトカインが内分泌反応を引き起こしている可能性があるのかもしれない。しかし胆嚢摘出術などでは、術野の重篤な汚染が起こることは考えにくく、同様の機序をこの手術に当てはめることはできない。手術侵襲に対する内分泌反応へのサイトカインの関与については、今後の研究の発展が望まれる。

おわりに

麻酔は具体的には手術時の患者の無意識化、無痛化、無動化を得るために行われるが、その究極の目的は手術侵襲に対する生体反応の抑制である。抑制の程度は、通常は痛み刺激に対する無動化の程度がその指標になっており、至適麻酔深度も手術侵襲に対して患者が動かないことをもって決められてきた。筋弛緩薬によって無動化が確実に得られるようになった現在、麻酔深度の調節は血圧などの循環状態を指標として行われるようになったが、侵襲に対する生体反応の抑制の程度を無動化の程度で捉えるという考え方が根底にあることには変わりはない。血圧を指標とする麻酔深度の調節は、ストレス反応をコントロールしているのではなく、麻酔薬の持つ心筋抑制ないし血管拡張による降圧作用を調節しているにすぎないというのが実状である。近年の麻酔の急速な進歩によって、以前には行いえなかったような高齢者やリスクの高い患者の手術、または侵襲

の非常に大きい手術もかなり安全に行えるようになった現在、麻酔学は手術中の記憶がなく、動かずに手術ができればよいという時代から、手術による侵襲から患者をいかに守るかを考える時代になったといえる。その試みとしていままでみてきたように、硬膜外麻酔の併用や、大量麻薬法などが用いられているが、これらは手技の困難さや、血圧の低下、遷延する呼吸抑制などの問題点があり一般的に用いえる方法とはいえないのが現状である。

近年の研究の進歩によって、侵襲に対するさまざまな生体反応が神経系、内分泌系、免疫系といった生体情報伝達機構のネットワークの相互作用のなかで解明されつつあり、それに伴い麻酔学もその理解のうえに立ち、いかにストレス反応をコントロールするかという観点からの発展が期待される。

文 献

- 1) Gordon, M. L., An evaluation of afferent nervous impulses in the adrenal cortical response to trauma, *Endocrinology*, **47** (1950) 347-350.
- 2) Hume, D. M., The neuro-endocrine response to injury: Present status of the problem, *Ann. Surg.*, **138** (1953) 548-557.
- 3) Hume, D. M., The importance of the brain in the endocrine response to injury, *Ann. Surg.*, **150** (1959) 697-712.
- 4) Ukai, M., The role of visceral afferent pathways on vasopressin secretion and urinary excretory patterns during surgical stress, *Ann. Surg.*, **168** (1968) 16-28.
- 5) Moran, W. H., The relationship of antidiuretic hormone secretion to surgical stress, *Surgery*, **56** (1964) 99-108.
- 6) Haas, M., Radioimmunoassayable plasma vasopressin associated with surgery, *Arch. Surg.*, **113** (1978) 597-600.
- 7) Melville, R. J., Stimulus for vasopressin release during elective intra-abdominal operations, *Br. J. Surg.*, **72** (1985) 979-982.
- 8) 矢尾光憲: ハロセン麻酔および手術侵襲時のACTH分泌, 麻酔, **33** (1984) 525-531.
- 9) Beutler, B., Identity of tumor necrosis factor and macrophage-secreted factor cachectin, *Nature (London)*, **316** (1985) 552-554.
- 10) Dinarello, C., Tumor necrosis factor is an en-

- ogenous pyrogen and induces production of interleukin-1, *J. Exp. Med.*, **163** (1986) 1433-1456.
- 11) Waage, A., Association between tumor necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease, *Lancet*, **1** (1987) 355-357.
 - 12) Tracey, K. J., Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin, *Science*, **234** (1986) 470-474.
 - 13) Burt, M., Tumor necrosis factor- α is a potent ACTH secretagogue: Comparison to IL-1 β , *Endocrinology*, **124** (1989) 3131-3133.
 - 14) Jones, P. G., Fever in the elderly: Production of leukocytic pyrogen by monocytes from elderly persons, *Gerontology*, **30** (1984) 182-187.
 - 15) Dinarello, C., Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response, *N. Eng. J. Med.*, **311** (1984) 1413-1418.
 - 16) Besedovsky, H., Immunoregulatory feedback between Interleukin-1 and glucocorticoid hormones, *Science*, **233** (1986) 652-654.
 - 17) Baracos, V., Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E₂ release by leukocytes pyrogen (interleukin-1), *N. Eng. J. Med.*, **308** (1983) 553-558.
 - 18) Clowes, G. H., Muscle proteolysis induced by a circulating peptide in patients with sepsis or trauma, *N. Eng. J. Med.*, **308** (1983) 544-552.
 - 19) Rotwell, N. J., Interleukin-6 is a centrally acting endogenous pyrogen in the rat, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **69** (1991) 1465-1469.
 - 20) Naito, Y., Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone in conscious, freely moving rats, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **155** (1988) 1459-1463.
 - 21) Heinrich, P. C., Interleukin-6 and the acute phase response, *Biochem. J.*, **265** (1990) 621-636.
 - 22) Ferreira, S. H., Interleukin-1 β as a potent hyperalgesic agent antagonized by a tripeptide analogue, *Nature*, **334** (1988) 698-700.
 - 23) Cunha, F. Q., Interleukin-8 as a mediator of sympathetic pain, *Br. J. Pharmacol.*, **104** (1991) 765-767.
 - 24) Shenkin, A., The plasma interleukin-6 (IL-6) interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) response to elective surgery, *Proceedings of the Nutrition Society*, **48** (1989) 111A.
 - 25) Pulicino, E. A., The relationship between the circulating concentrations of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) the acute phase response to elective surgery and accidental injury, *Lymphokine Res.*, **9** (1990) 231-238.
 - 26) Dipadova, F., Selective and early increase of IL-1 inhibitors, IL-6 and cortisol after elective surgery, *Clin. exp. Immunol.*, **85** (1991) 137-142.
 - 27) Ayala, A., Differential alterations in plasma IL-6 and TNF levels after trauma and hemorrhage, *Am. J. Physiol.*, **260** (1991) R167-R171.
 - 28) Naito, Y., Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery, *Anesthesiology*, **77** (1992) 426-431.
 - 29) 酒本貴与志: 手術侵襲と血中サイトカインの変動, 腫瘍と感染, **4** (8) (1991) 271-276.
 - 30) Cruickshank, A. M., Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity, *Clinical Science*, **79** (1990) 161-165.
 - 31) Joris, J., Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy, *Br. J. Anaesth.*, **69** (1992) 341-345.
 - 32) Roizen, M. F., Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision-MAC BAR, *Anesthesiology*, **54** (1981) 390-398.
 - 33) Lacoumenta, S., Effect of two differing halothane concentration on the metabolic and endocrine response to surgery, *Br. J. Anaesth.*, **58** (1986) 844-850.
 - 34) Briggs, F. N., Studies on the mechanisms of stimulation of ACTH secretion with the aid of morphine as a blocking agent, *Endocrinology*, **57** (1955) 205-219.
 - 35) George, J. M., Morphine anesthesia blocks cortisol and growth hormone response to surgical stress in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **38** (1974) 736-741.
 - 36) Stanley, T. H., Fentanyl-Oxygen anaesthesia for coronary artery surgery. Cardiovascular and ADH response, *Can. Anaesth. Soc. J.*, **26** (1979) 168-172.
 - 37) Stabley, T. H., Plasma catecholamine and cortisol response to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary-artery operations, *Anesthesiology*, **53** (1980) 250-253.
 - 38) Sebel, P. S., Hormonal responses to high-dose fentanyl anaesthesia: A study in patients undergoing cardiac surgery, *Br. J. Anaesth.*, **53** (1981) 941-948.

- 39) Walsh, E. S., Effect of high-dose fentanyl anaesthesia on the metabolic and endocrine response to cardiac surgery, *Br. J. Anaesth.*, **53** (1981) 1155-1165.
- 40) Katuakira, K., Renal function and stress response during halothane or fentanyl anaesthesia, *Anesth. Analg.*, **60** (1981) 552-556.
- 41) Hall, G. M., Substrate mobilization during surgery: A comparison between halothane and fentanyl anaesthesia, *Anaesthesia*, **33** (1978) 924-930.
- 42) Cooper, G. M., Fentanyl and metabolic response to gastric surgery, *Anaesthesia*, **36** (1981) 667-671.
- 43) Christensen, P., Influence of extradural morphine on the adrenocortical and hyperglycaemic response to surgery, *Br. J. Anaesth.*, **54** (1982) 23-27.
- 44) 矢尾光憲: 硬膜外腔モルヒネ投与のヒト内分泌機能に及ぼす影響, 麻酔, **31** (1982) 1211-1218.
- 45) Dowling, R., Effect of intrathecal morphine on the adrenocortical and hyperglycaemic responses to upper abdominal surgery, *Br. J. Anaesth.*, **58** (1986) 858-861.
- 46) Newsome, H. H., The response of human adrenocorticotrophic hormone and growth hormone to surgical stress, *J. Clin. Endocrinol.*, **33** (1971) 481-487.
- 47) Bromage, P. R., Influence of prolonged epidural blockade on blood sugar and cortisol responses to operations upon the upper part of the abdomen and thorax, *Surg. Gynecol. Obstet.*, **132** (1971) 1051-1056.
- 48) Lush, D., The effect of epidural analgesia on the adrenocortical response to surgery, *Br. J. Anaesth.*, **44** (1972) 1169-1172.
- 49) Gordon, N. H., Modification of plasma corticosteroid concentrations during and after surgery by epidural blockade, *Br. Med. J.*, **1** (1973) 581-583.
- 50) Brandt, M., Effect of epidural analgesia on the glucoregulatory endocrine response to surgery, *Clin. Endocrinol.*, **5** (1976) 107-114.
- 51) Madsen, S. N., Inhibition of plasma cyclic AMP, glucose and cortisol response to surgery by epidural analgesia, *Br. J. Surg.*, **64** (1977) 669-671.
- 52) Engquist, A., The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycaemic response to surgery, *Acta Anaesth. Scand.*, **21** (1977) 331-335.
- 53) Kehlet, H., Effect of epidural analgesia on metabolic profiles during and after surgery, *Br. J. Surg.*, **66** (1979) 543-546.
- 54) Hagen, C., Prolactin, LH, FSH, GH and cortisol response to surgery of epidural analgesia, *Acta Endocrinol.*, **94** (1980) 151-154.
- 55) Møller, I. W., Effect of posttraumatic epidural analgesia on the cortisol and hyperglycaemic response to surgery, *Acta Anaesth. Scand.*, **26** (1982) 56-58.
- 56) Blunnie, W. P., Cardiovascular and biochemical evidence of stress during major surgery associated with different techniques of anaesthesia, *Br. J. Anaesth.*, **55** (1983) 611-618.
- 57) Bonnet, F., Suppression of antidiuretic hormone hypersecretion during surgery by extradural anaesthesia, *Br. J. Anaesth.*, **54** (1982) 29-35.
- 58) Hole, A., Monocyte function are depressed during and after surgery under general anaesthesia, *Acta Anaesth. Scand.*, **26** (1982) 301-307.
- 59) Seitz, W., A comparison of two types of anaesthesia on the endocrine and metabolic responses to anaesthesia and surgery, *Eur. J. Anaesth.*, **3** (1986) 283-294.
- 60) Tønnesen, E., Natural killer cell activity in patients undergoing upon abdominal surgery: Relationship to the endocrine stress response, *Acta Anaesth. Scand.*, **28** (1984) 654-660.
- 61) Menzies, N., The effect of epidural analgesia on postoperative sodium balance, *Br. J. Surg.*, **66** (1979) 864-867.
- 62) Chochrane, J. S. P., Arginine vasopressin release following surgical operations, *Br. J. Surg.*, **68** (1981) 209-213.
- 63) Asoh, T., Effect of epidural analgesia on metabolic response to major upper abdominal surgery, *Acta Anaesth. Scand.*, **27** (1983) 233-237.
- 64) Seeling, W., Glucose, ACTH, cortisol, T₄, T₃ and rT₃ in plasma following cholecystectomy: Comparative study between continuous epidural anaesthesia and neurolept analgesia, *Reg. Anaesth.*, **7** (1984) 1-10.
- 65) 緒方政則: 胃切除時のアルドステロン分泌機構に関する臨床的検討, 麻酔, **35** (1986) 924-928.
- 66) Lund, J., Effect of extradural analgesia on glucose metabolism and gluconeogenesis, *Br. J. Anaesth.*, **58** (1986) 851-857.
- 67) Kehlet, H., Surgical stress: The role of pain and analgesia, *Br. J. Anaesth.*, **63** (1989) 189-195.

- 68) Bonica, J. J., Autonomic innervation of the viscera in relation to nerve block, *Anesthesiology*, **29** (1968) 793-818.
- 69) Löfström, J. B., Can the sympatho-galvanic reflex (skin conductance response) be used to evaluate the extent of sympathetic block in spinal analgesia?, *Acta Anaesth. Scand.*, **28** (1984) 578-582.
- 70) Bengtsson, M., Changes in skin blood flow and temperature during spinal analgesia evaluated by laser doppler flowmetry and infrared thermography, *Acta Anaesth. Scand.*, **28** (1984) 625-630.
- 71) Traynor, C., Effects of extradural analgesia and vagal blockade on the metabolic and endocrine response to upper abdominal surgery, *Br. J. Anaesth.*, **54** (1982) 319-323.
- 72) Tsuji, H., Attenuation of adrenocortical response to upper abdominal surgery with epidural blockade, *Br. J. Surg.*, **70** (1983) 122-124.
- 73) Tsuji, H., Influences of splanchnic nerve blockade on endocrine-metabolic responses to upper abdominal surgery, *Br. J. Surg.*, **70** (1983) 437-439.
- 74) Hawthorn, J., Differential release of vasopressin and oxytocin in response to abdominal vagal afferent stimulation or apomorphine in the ferret, *Brain Research*, **438** (1988) 193-198.

Address for correspondence: Kenjiro Mori, M.D., Department of Anesthesiology, Kyoto University, Faculty of Medicine, Seigoin Kawara-cho 54, Sakyo-ku, Kyoto 606-01, Japan.
Telephone: 075 (751) 3433