

麻酔薬と心室機能

岩月尚文*

I. 心室機能

“心臓の基本機能とは、組織における代謝により要求された酸素を供給するに足りる血液量を、組織へ送り出すことにある。”

心室機能の指標を何に求めるか、ということは、これまで繰り返し議論されてきた問題である。血液を送り出すという心室の機能 ventricular function は、心室の筋肉の収縮という機能 myocardial function から成り立っている。Abbot と Mommaerts¹⁾、さらに Sonnenblick²⁾は、この心筋収縮のメカニクスを、A. V. Hill のモデルを用い、摘出心筋標本により解析した。すなわち心筋の収縮機能は、心筋の前負荷となる筋収縮直前の長さ muscle fiber length と、心筋の収縮能 contractile state または収縮性 contractility、さらに収縮中の心筋に対する負荷—後負荷（摘出心筋標本においては、筋短縮中に持ち上げている重量=筋肉発生張力に等しい）により規定されることを示した。したがって、前負荷と後負荷が規制された条件下において、収縮性の変化の測定が可能であり、また前負荷および後負荷の影響から独立して収縮性の変化を表わす指標として、後負荷を全く受けていないときの心筋の短縮速度 (maximum velocity of shortening= V_{max}) が最適であるとした。このことは、横軸に後負荷、縦軸に筋肉短縮速度を取って求められる force-velocity curve が、収縮性の亢進により右上方に、また抑制により左下方にほぼ平行移動し、したがって、

force-velocity curve の縦軸との交点で示される V_{max} は、収縮の変化に伴って上下に移動するのに対して (図1, a), 前負荷である筋長を長くしたときは、Frank-Starling の法則に従って、force-velocity curve の横軸との交点で示される最大張力 (P_0) は右に移動し張力の増加がみられるが、縦軸との交点、すなわち V_{max} は移動していない曲線が得られる (図1, b), という実験により示された。したがって、心筋の収縮性は force-velocity 関係で示され、curve 全体をプロットしなくても、 V_{max} の変化により収縮性の変化を知ることができることになる。さらに、短縮速度は、その筋短縮中、瞬時瞬時の筋長=instantaneous muscle length によっても規定されていることもわかり、現在では、収縮性は、force-velocity-length を XYZ 軸とする空間中の平面として表わされるものであるとしている³⁾。

収縮性の指標としての V_{max} に関し、とくにその前負荷よりの独立性については、多くの反論が出されたが、Brutsaert, Sonnenblick⁴⁾ が詳しく反論に対する回答を述べているので、参考にさせていただきたい。

なお前負荷=筋長の変化に対する等尺性張力の変化をプロットしたのが、Frank-Starling の法則を示す curve であり、この curve の左上方移動は一応収縮性が亢進したと考えてよい。Curve の左上方移動は、同じ筋長においてより強い張力が発生したことを示しており、前負荷が一定下での張力の増加は、ほとんどの場合収縮性の亢進により引き起こされるからである (等尺性収縮であるので後負荷は一定である)。ただし、張力の増

* 東北大学医学部麻酔学教室

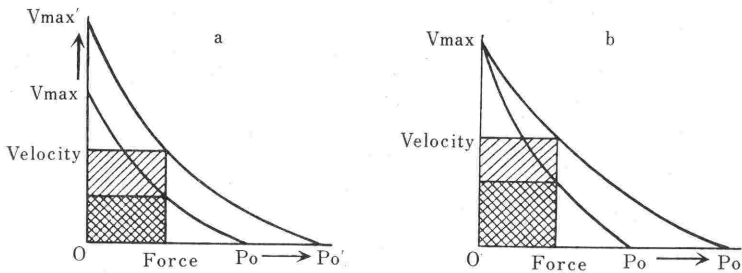


図 1. a は収縮性亢進による force-velocity curve の移動を示し, b は筋長 (前負荷) 伸展時の移動を示す. Vmax の移動の仕方に注目.

加が収縮性の亢進と必ずしも平行しない場合がある。たとえば、温度低下による張力増大などがこの例である。

Hill の筋収縮モデルに従えば、等尺性収縮時には、その張力発生速度 (dF/dt) は、series elastic component (SE) の compliance が変化しない場合、contractile element (CE) の短縮速度を直接反映する。すなわち、いま CE の短縮速度を dl/dt とすると、 dl/dt を dF/dt を用いて表わすと $dl/dt = dF/dt \times dl/dF$ と置く。CE と SE が直列に連なっている Hill のモデルでは、等尺性収縮時には、CE の短縮度 dl は SE の伸展度と等しくなるので、張力変化度 dF と短縮度 dl の関係 dF/dl は SE の stiffness を表わすこととなり、 F の関数として $dF/dl = kF + a$ で表わせる。したがって、前式に代入し、 $dl/dt = dF/dt / (kF + a)$ となり、CE の短縮速度 (これが後負荷 0 の状態で最大となったものが V_{max}) を F および dF/dt より知ることが可能となる。そこで、摘出心筋における等尺性収縮が、全心臓における等容性収縮期とほぼ同じであると仮定し、摘出心筋での張力 (F) を左心室内圧 (P) で置きかえ、 P を横軸に心室内圧発生速度 (dp/dt) より得られる $dP/dt/kP$ を縦軸にとりグラフに画くことにより、先の force-velocity curve に似たものが画かれ、縦軸との交点より全心臓においても V_{max} に似たものが得られる^{5,6)}。

このように、摘出心筋による解析が、生体心臓における収縮性の解析にも応用されるようになり、心筋または心収縮性への種々の麻酔薬の影響を調べた論文が発表され⁷⁾、また種々の状況下にある心筋または心臓の収縮性の変化の観察、検討がなされた^{5,6)}。

しかし、このような傾向が進むにつれて、収縮性の観察が心室機能の観察と全く同じものであるかのごとき取り扱いを受ける傾向が出てくることとなった。だが心収縮性は心室機能を規定する重要な因子の一つではあるが、あくまで両者は同一のものではなく、明確に区別しておくべきである。前述したごとく、心臓の本来の機能が組織への送

血作用にあるならば、心室の機能は送血量、すなわち心拍出量 (CO) の変化で表わされるとするべきである。CO の低下は、心室機能の低下の表現型であり、心室機能の亢進は CO の上昇で示される。

摘出心筋による心筋収縮機能解析より、全心臓における心室機能 = CO の変化は、① 心収縮性、② 心臓に対する前負荷 = 左室拡張期終末容量または圧 (LVEDV or LVEDP)、③ 心臓の血液駆出にさいする負荷 - 後負荷 = 左室収縮期圧 (LVS P) または平均大動脈圧 (AoP)、さらに、④ 心拍数 (HR) により規定される、ことがわかる。HR を別にすれば、直接心臓自身が関与している因子は、確かに収縮性だけであるから、心臓自身の機能 - 心機能イコール心収縮性と受け取られ易いのかも知れない。しかし、この 4 因子により規定されている心室機能は、心収縮性を変えることなくしても変え得るものであり、また収縮性が低下しているにもかかわらず、心室機能が正常に保たれている場合も存在する。たとえば、心不全に対して、収縮性を亢進する薬物を投与することなく、血管拡張薬を投与することにより後負荷を低下させ、心室機能を改善せんとする方法は前者の例であり、心不全に陥っていないが心肥大を起こしている心臓では、収縮性が低下しているにもかかわらず、まだ CO は正常範囲に保たれているのは⁸⁾、後者の例である。

心室機能を規定する因子についての考え方は、脈管系から全く切り離された摘出心または摘出心筋における解析より導びき出されてきたが、生体内心臓では、心臓をひとつのポンプとして脈管系により連なった閉鎖回路をなしているために、前

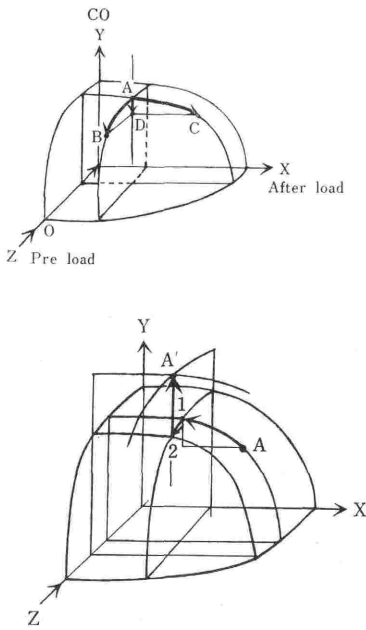


図 2. X軸に後負荷, Y軸に心拍出力, Z軸に前負荷を取って得られる, 心室機能特性を表わす曲面. Z軸は右へいくほど, 値が大きくなる.

負荷, 後負荷, 収縮性, さらに HR がだがいに影響し合い変化し, さらに, 生体の有する調節機構が微妙にこの4つの因子を修飾している. たとえば, いま末梢血管抵抗が増して大動脈圧が上昇, すなわち後負荷が増加したとする. 後負荷が増せば, 1回の拍出で送り出される血液量が制限され減少する. したがって左室中に残される血液量は増すこととなり, LVEDV は増加, すなわち前負荷は増加することとなる. 前負荷の増加は, Frank-Starling の法則により, 1回拍出力 (SV) を増加させ, 後負荷増加による SV の低下をより少なくさせる. さらに, 後負荷増加により増した心室容量は, Anrep 効果により次第に元の容量にもどる. 一方, AoP の上昇は, baroreceptor を介する反射により HR の減少, 心収縮性の低下をもたらす CO を低下させ, さらに末梢血管を拡張させ, いずれも後負荷の増加を軽減させるように働く.

また, 生体内心臓においては, 前負荷の変化が必ずしも CO を規定する因子ではなく, CO の変化によって生じた結果であることもあり得る. すなわち前負荷を規定する左房圧は, 右心機能に

著変がなければ, CO と全血管抵抗, 血管系の capacitance, 全血管床容量と全血液量等により定まる. CO 以外の因子が一定であれば, 左房圧 (LAP) は CO によって規定されることとなり, 前負荷の変化は CO によってもたらされた結果であることになる. この場合は CO の増加は LAP の低下をもたらす, CO の減少は LAP の上昇をもたらす.

したがって以上述べてきたことより明らかなごとく, ある心室の完全なる機能状態を把握するためには, その心室に対し負荷状態を変化させたときの SV または CO の変化をすべての負荷状態において知ることによってのみ可能となるといえる. そこで, ある心臓の心室機能の特性は, 後負荷, CO, 前負荷の3つを, おのおの XYZ 軸とする空間中の曲面で示すと理解し易い. YZ 平面は, Frank-Starling の法則を表わす Sarnoff⁹⁾ の示した心室機能曲線を示す平面で, XY 平面は, 菅¹⁰⁾によるデータに基づいた \overline{AoP} と CO との関係を示す. XZ 平面は, ある前負荷状態で CO が零となってしまふに必要な後負荷の圧を表わす (図2). この曲面は, ある心臓の機能特性を示すといえる. いま CO の低下が YZ 面に沿った移動によるならば (A→B) CO の低下は前負荷の減少によるものであり, XY 面に沿った移動によるならば (A→C) 後負荷の増加によるものであり, XZ 面に垂直な直線上を移動したならば (A→D) 収縮性の低下によるものであるということになる. たとえば, 図2下で CO がAから A'へ増加したとする. この CO の増加は, 後負荷減少による CO の増加 (A→1) と, 前負荷減少による CO の減少 (1→2) と, 収縮性亢進による CO の増加 (2→A') が合わさりもたらされたものであることが理解される.

この総説においては, ある麻酔薬の投与により CO または SV がどのように変化し, そのときの前負荷, 後負荷の状態はどうなっており, さらに負荷状態の変化により CO はどう変化するか, またこの麻酔薬は収縮性にはどんな変化をもたらすかを, できるだけ人間生体内心臓において得られたデータに基づいて示すことにより, その麻酔薬の心室機能への作用を表現することにする. なお, 生体内心臓の収縮性を表わす指標として, 数

表 1. Halothane の心室機能への作用—動物実験

Halothane %	Chronic study				Acute study		
	dog		dog		dog	pig	
	1.0	2.0	0.79	1.74	1~1.5	0.46	1.04
HR	↑	↑	↑	↑	↔	↑	↑
CO			↔	↓	↓	↓	↓
SV					↓	↓	↓
After-load							
AP	↓	↓	↔	↓	↓	↓	↓
LVSP			↔	↓		↓	↓
SVR			↔	↔	↔	↓	↓
Pre-load							
LVEDP	↔	↑			↔	↔	↑
LVDd	↔	↑					
LAP			↔	↑			
PAP			↔	↔			
RAP			↔	↔			
Contractility							
LVdp/dt max	↓	↓	↓	↓		↓	↓
LVdp/dt/P	↓	↓			↓		
LV velocity	↓	↓					
Vmax						↓	↓
References	11		12		13		14

多くのものが上げられてきたが、今日結局決定的なものはないので、ここでは“これこれを指標としたときは”として示すことにし、各指標の長短所についての議論は、取り上げないこととする。

II. 麻酔薬と心室機能

1. Halothane

Halothane の心室機能への作用は、今日まで、動物のみならず人間についても数多くの論文が発表されている。動物実験による成績の代表的なものをまとめて表 1 に示した。軽い麻酔状態を対照とした急性実験および数週間前に手術を行い種々の測定機具を装着し、意識下の状態を対照とした慢性イヌによる実験のいずれにおいても、halothane 投与による各種指標の変化の傾向は、HR を除いては、両者間に大きな違いはみられて

いない。HR は halothane により増加する。心室機能の指標としての CO または SV は dose-dependent に低下する。後負荷の指標としての AP または LVSP は低下する。前負荷としての LVEDP は halothane 低濃度では不変、高濃度で増加がみられ、他の前負荷としての指標も同傾向を示す。収縮性に関しては、いずれの指標においても halothane 投与により著しい低下を示しており、摘出心筋標本で示された結果¹⁵⁾と一致している。したがって、動物実験では、halothane が収縮性抑制を主体とする心室機能の低下をもたらすことを示唆している。高濃度においてみられた LVEDP の増加は、静脈系の capacitance が低下したとは考えられず¹⁶⁾、CO 低下に伴って起きた結果と推測される。

ヒトにおける成績を年代順に表 2 に示した。

健康成人においては、動物と異なり、halothane は HR には変化を及ぼさず、CO の低下は SV の低下を伴っている。左室の前負荷に関する指標はいずれも上昇する。また右室の前負荷を示す右房圧 (RAP) も上昇しているが、この変化は CVP に必ずしも反映していない。したがって、CVP を左室の前負荷として扱うのはもちろん不適當であるが、右室の前負荷とするのにも問題が残る。後負荷に関する指標としての AP は低下を示した。全末梢抵抗 (SVR) は多くの例で不変であると報告されている。SVR は $\frac{AP - RAP}{CO}$ から得られ、必ずしも左室に対する後負荷を直接示しているわけではない。Halothane 投与によって SVR が変化していないことが、halothane が後負荷に影響を及ぼさないということにはならない。この場合、SVR は末梢各部位の血管抵抗の総和であり、また AoP の低下と RAP の上昇

補助表

HR: 心拍数	LVEDP: 左室拡張期終末圧	CVP: 中心静脈圧
CO: 心拍出量	LVDd: 左室拡張期周径	LAD: 左房周径
SV: 1 回心拍出量	LAP: 左房圧	MVS: early diastolic slope of the anterior mitral valve leaflet
AP: 動脈圧	PAWP: 肺動脈楔入圧	dP/dt max: 心室内圧上昇最大速度
LVSP: 左室収縮期圧	PAP: 肺動脈圧	Vcf: Velocity of circumferential fiber shortening
SVR: 全末梢血管抵抗	RAP: 右房圧	FS %: fractional shortening of the left ventricle
		I-J ampl: I-J 波振幅

表 2. Halothane の心室機能への作用—人間における成績

References	17	18	19	16	20	21	22	23	24	25	26*
Heart condition	H	H	H	H	V	H	H	C	H	H	H
Pre-medication	—	—	—	—	+	+	+	+	—	—	—
HR	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔
CO	↓	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↓	↓	↓	↓
SV			↓	↓	↔	↓	↓	↓	↓	↓	↓
After-load											
AP	↓	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↓	↓	↓	↓
SVR	↓	↓		↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔
Pre-load											
LVEDP											↑
LAP					↑						
PAWP						↑	↑				
PAP	↗				↔	↑					
RAP				↑	↑	↑		↔	↑		
CVP		↔									↔
LAD*											↔
MVS*											↔
Contractility											
dp/dt max											↓
dp/dt/IP											↓
I-J ampl.**			↓								
Vcf*											↓
FS %*											↓

Heart condition 中Hは健康人, Vは弁膜疾患患者, Cは冠動脈疾患患者を表わす. *は echocardiography による成績, **は ballistocardiography によるものである.

との差による前式の分子の低下が分母の CO の低下と同程度であったために SVR が変化しなかったとも考えられる. Halothane には直接血管拡張作用が知られており¹¹⁾, 少なくともこの RAP の上昇は, 静脈系血管の収縮やコンプライアンスの低下¹⁶⁾ によってもたらされたものではなく, CO 低下による結果と思われる.

人生体内心臓における収縮性の指標としての左室内圧測定より得られた dP/dt max, dP/dt/IP²⁵⁾, また ballistocardiography より得られる I-J wave の振幅 (I-J ampl)¹⁹⁾, また echocardiography における Vcf, FS%²⁶⁾ のいずれも halothane により低下し, 人生体内心臓の収縮性の抑制を示している. Halothane 投与による前負荷と後負荷の変化が CO を低下させる方向と反対を示しており, したがって halothane は収縮性抑制による CO の低下—左室機能の抑制—をもたらすといえる.

Halothane 投与下で, 負荷状態を変えたらいかなる反応を心臓は示すであろうか. SV と前負荷

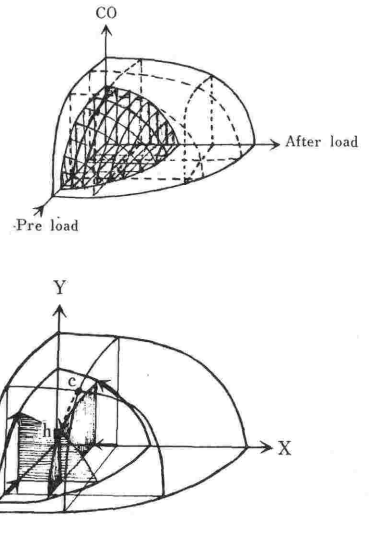


図 3. XYZ 空間中に表わされた halothane 投与下における心室機能の特性

の関係を示す先の YZ 平面上に示される心室機能曲線は, halothane により右下に移動するとされている²²⁾. さらに, halothane 投与下では, 後負荷の増加により CO が低下することが認められており^{13,22)}, このような反応は, 無麻酔下でみられる後負荷の増加に対し CO の変化は比較的少ないという関係¹⁰⁾ とは異なっている. したがって, halothane 投与下の左室機能の特性は, XYZ 空間中で表現すると図 3 上で示されるごとく, 無麻酔下で示された曲面の内側の小さい曲面で表わされる. すなわち halothane 投与下では, 前負荷の増加による CO の増加は少なく, 後負荷の増加による CO の低下が顕著に現われやすいことを表現し, とくに前負荷が低いときは, 少しの後負荷の増加が大きな CO の低下をもたらす可能性のあることを示唆している. 実際には, halothane により CO の低下に伴って前負荷の増加と後負荷の減少が出現しているので, 無麻酔下の心室機能特性曲面上で点 c にあった CO—前負荷—後負荷の関係は, halothane 下での心室機能特性曲面の点 h に移動したことになる(図 3 下).

2. Enflurane

慢性イヌによる成績では²⁷⁾, HR の増加, CO の低下, 前負荷の指標としての左房圧 (LAP) は不変か高濃度では上昇, 後負荷としての AoP ま

たは LVSP は低下, 収縮性の指標としての LVdp/dt max は低下を示しており, 収縮性の低下を主体とする左室機能の低下を示唆している。

イヌにおいて, equipotent 麻酔濃度として enflurane 2.2% と halothane 1% を比較した実験では²⁸⁾, \overline{AP} と LVEDP が enflurane において halothane におけるより, わずかに低かった以外は, HR, CO, SV, \overline{RAP} , \overline{PAP} , LV dp/dt max には差がなかったとしており, 心室機能の低下の程度は, イヌにおいては, 両麻酔薬に著明な差はないようである。

一方, ヒトにおいて CO の変化を前負荷, 後負荷, 収縮性の変化と合わせ同時に測定した成績はみられていない。そこで諸家のばらばらの成績を統合して検討してみることにする。

HR は, 井上²⁹⁾らが低下するとしている以外は, enflurane により増加すると報告されている^{26,30,31,32,33)}。SV は, Levesque ら³⁰⁾と井上²⁹⁾が不変であると報告している以外は, 健康人においても³¹⁾, 心疾患を有しない前投薬下の外科手術患者²⁶⁾, 弁膜疾患患者^{32,33)}においても, 低下すると報告されている。CO は, HR の低下と SV の不変を報告している井上²⁹⁾が低下を認めているが, HR の増加を報告している他施設からの成績では, 不変^{30,33)}か低下^{31,32)}を示している。

\overline{AP} は, Rigs hospital^{32,33)}以外の成績では低下すると報告されているので^{26,29,30,31)}, 後負荷は低下すると考えられる。SVR は不変であるか低下する。前負荷としては, \overline{PAWP} , \overline{PAP} が不変であると一施設^{32,33)}からの報告がある。他には CVP が不変であるとの報告^{26,31)}がみられるが, CVP は左室の前負荷の指標としては必ずしも適当であるとはいえない。Halothane においては一致して前負荷の増加が報告されているのとは対称的である。

収縮性に関しては, ヒトにおける左室内圧の変化による指標を測定した報告がなく, ballistocardiography の I-J 波の振幅を用いての成績³¹⁾では低下が, echocardiography の FS% と Vcf での成績²⁶⁾では不変が報告されている。Enflurane は収縮性を直接抑制することが, 摘出心筋標本により認められており³⁴⁾, 前述の動物実験の成績^{27,28)}およびヒトにおいても前, 後負荷が不変に

もかわらず SV の低下を示す成績が報告されており³²⁾, enflurane はヒト生体内心臓においても収縮性を抑制すると想像される。収縮性抑制の程度は, halothane 投与時のように前負荷の増加が認められないこと, 収縮性の指標が必ずしもすべての報告で低下を示しているわけではないこと²⁶⁾, また摘出心筋による成績³⁷⁾等により, halothane に比してそれほど強くないのではないかと推測される。

したがって enflurane は HR を増加させる作用と, 収縮性抑制が比較的弱いことにより, 理論上は CO の低下は小さく, 左室機能の抑制は少ないと思われるが, 諸家の報告より実際の CO の低下を Enflurane 2% 前後と halothane 1% 前後の成績とで比較すると, 両薬物ともに 20% 程度と差がない。Enflurane においては HR が増加する分だけむしろ SV の低下が大きくなってきている。

Enflurane 投与下で, 負荷状態を変化させたときの CO の変化を検討した報告はまだみられておらず, enflurane が halothane のように後負荷の増加により容易に CO が低下してしまうか否かは不明である。

3. Diethyl ether

イヌによる急性実験では³⁵⁾, 4~6% の ether により \overline{PAP} と肺血管抵抗の上昇を除き, 心室機能に関係するほとんどの指標は不変である。10~15% にて, HR の低下, \overline{AP} の低下と, LVEDP, 右室拡張期終末圧 (RVEDP) の上昇がみられるが CO, SV, SVR, \overline{PAP} は不変であると報告されている。ただし, 急性実験であり, 対照となった値が笑気 50% による人工呼吸中の値であり, 200 近い HR で示されるごとく, 対照時にすでに心機能が亢進していることが推測され, ヒトによる成績との違いは, このためと思われる。Ether 高濃度において心室機能曲線の右方移動により^{35,36)}, 収縮性の抑制が示唆され, 摘出心筋において認められた直接心筋収縮性抑制作用と一致する³⁷⁾。

人生体内心臓における成績をみると, HR は atropine の前投薬が使用されていないヒトでは, ether により増加^{38,39)}, atropine の使用されている例では不変⁴⁰⁾と報告されている。CO は不変^{38~40)}か, HR 増加に伴って増加, [後負荷に関係する \overline{AP} は不変^{39,40)}か (同時に SVR も不変),

表 3. Morphine(MS) のヒトの心室機能への作用

References	44	45	45	46	46	47	44	46	46	48
Heart condition	H	H	V	V	C	C	H	V	C	C
Pre-medication	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+
MS mg/kg iv	2	1	1	1	1	2	2	1	1	2
N ₂ O %							70	60	60	50
HR	↑	↓	↔	↔	↓	↓	↔	↔	↓	↔
CO	↑	↔	↑	↑	↔	↔	↓	↓	↓	↓
SV	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↓	↓	↓
After-load	\overline{AP}	↔	↔	↔	↓	↓	↔	↔	↓	↓
	SVR	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↑	↑	↑
Pre-load	LVEDP					↑				↑
	\overline{PAWP}					↑				↑
	\overline{PAP}			↑		↑	↑	↔	↔	↑
	\overline{RAP}									↔
	CVP	↑	↔	↑	↑	↑				
LVdp/dt max										↓
LVdp/dt/P										↓

高濃度においては低下³⁸⁾ (同時に SVR も低下), するとされている. 左室前負荷に直接関係する LVEDP または \overline{PAWP} を測定した報告はみられず, 間接的な指標としての \overline{RAP} と CVP は不変³⁸⁾ または多少の上昇^{39,40)} が報告されている. 収縮性の指標としての血液駆出速度は不変³⁹⁾ との報告がある. したがって, ether 5~6% (通常維持濃度) では, 多少前負荷上昇があると想像されるものの CO は変化せず, ヒトにおける左室機能はよく保たれているものと思われる.

Ether 投与下での後負荷と CO との関係を検討した研究は未だ報告されていない.

4. Morphine sulfate (MS)

基礎麻酔に chloralose を用いた急性実験によるイヌの成績では⁴¹⁾, MS により HR, CO, SV の低下, 前負荷としての LVEDP の低下, 後負荷としての \overline{AP} の低下, SVR は不変, 収縮性の指標としての LV dP/dt は LVEDP と平行して低下する (通常 LV dP/dt は LVEDP が低下すると収縮性が一定下においても, 低下する) という結果が報告され, 負荷状態の変化に起因する左室機能の低下が示唆されている. 一方, 意識下の状態を対照とした慢性イヌによる実験では⁴²⁾, MS 2 mg/kg により, 急性実験と異なり HR の増加, 前負荷としての LVEDP および左室拡張

期終末周径 (LVEDd) の低下および減少 (急性実験と同じ), 後負荷としての \overline{AP} は一過性の低下また LVSP は不変, 収縮性の指標としての LV dP/dt max および LV dP/dt/P の上昇が報告されており, むしろ左室機能の亢進状態の出現を示唆している. なお心筋収縮性への直接作用については, 臨床使用濃度程度の MS では不変, きわめて高濃度においてのみ dose-dependent に抑制することが, 摘出心筋標本を用いて証明されている⁴³⁾.

人生体内心臓に対する諸家の成績を表 3 に示した. MS は, 投与されるヒトの心室機能状態の違いにより, その作用態度が全く異なるのが大きな特徴である. 前投薬が与えられていない健康成人では⁴⁴⁾, MS は HR の増加, それに伴った CO の増加, ただし SV は不変, 後負荷に関係する \overline{AP} は不変, SVR は低下, また CVP の上昇により間接的に前負荷の増加が推測され, 心室機能を亢進させる像を呈する. 一方, 前投薬の投与されている心疾患を有しない外科患者においては⁴⁵⁾, MS により, HR はむしろ減少, 他の指標, すなわち CO, SV, \overline{AP} , SVR, CVP は変わらなかったと報告され, 心室機能には著変を及ぼさないとと思われる. ところが, 弁膜疾患患者においては^{45,46)}, HR は不変, CO と SV はむしろ MS 投与により改善, 後負荷に関する \overline{AP} は不変か低下, SVR は低下, 前負荷に関係する PAP と CVP の上昇が報告されている. したがって, 収縮性に関して直接測定がなされていないので不十分であるが, 弁膜疾患により低下していたと思われる心室機能は, MS 投与により, 後負荷の減少と前負荷の増加という負荷状態の変化により, 改善がみられたといえる. 同じ心疾患患者でも, 心室機能が障害されていないと思われる冠動脈疾患の患者に対しては^{46,47)}, MS は, 前負荷の増加以外は, 心疾患を有しない前投薬下の患者と同じ作用態度を示し, 左室機能をよく保つと思われる.

このように, MS 1~2 mg/kg の静注は, 左心室機能を少なくとも抑制することはないが, MS 投与下に 50~70% の N₂O が追加されると, 前負荷の増加と後負荷の低下にもかかわらず, 収縮性の抑制を伴った CO および SV の低下が報告され, 左室機能の著明な抑制が出現する^{44,46,48)}. 一

方, MS 2 mg/kg 投与中に diazepam または droperidol を追加した場合は, 心室機能は変わらないと報告されている⁴⁹⁾.

MS 投与下で後負荷を変化させたときの CO または SV の変化を調べた研究はみあたらないが, MS 1 mg/kg+N₂O 60% 下において, 外科刺激により血圧が上昇したのに伴い SV が低下したとの報告がみられ⁴⁶⁾, MS 麻酔あるいは MS-N₂O 麻酔下では急激な後負荷の増加は著しい SV または CO の低下をもたらすかもしれない. 今後の詳しい研究成果が待たれる.

なお, MS は血管系に対しては, 健康人⁵⁰⁾, また冠動脈疾患患者⁵¹⁾においても, resistance vessel の抵抗を低下させ, capacitance vessel の容量を増加させることが認められており, したがって, 心室機能が保たれているにもかかわらず重篤な血圧下降の可能性があり⁴⁶⁾, そのために二次的に心室機能の低下をまねく恐れがある.

5. Fentanyl (FN)

Pentobarbital を基礎麻酔とするイヌの急性実験による成績では⁵²⁾, FN 40 μg/kg までの濃度では HR が dose-dependent に減少し, さらに濃度を 160 μg/kg まで増しても, それ以上の低下はみられず, またどの濃度においても前負荷としての LVEDP は不変, 後負荷としての \overline{AoP} と LVSP も不変, 収縮性の指標としての LV dP/dt max は 30 μg/kg までの低濃度ではむしろ増加, 高濃度においても不変であると報告されている. 右心系を切り離した条件においても⁵³⁾, 前負荷の LVEDP は不変, 収縮性に関する LV dP/dt max も不変である. 収縮性への直接作用は, 摘出心筋により, 臨床濃度においては抑制されず, 高濃度においてのみ dose-dependent に抑制が出現すると報告されている^{43,54)}. したがって, 動物実験から, かなりの高濃度でも, FN 単独投与では心室機能に強い抑制を及ぼさないことが推測される.

健康成人に対し FN を単独投与し, その心室機能を測定した報告はみられていない. 弁置換術予定患者および冠動脈再建術予定患者においては, 10 μg/kg の FN 単独投与では, HR, CO, SV, \overline{AP} , SVR は変化せず^{55,56)}, CVP は上昇⁵⁵⁾または不変であり, 20~25 μg/kg で, HR, \overline{AP} および \overline{PAWP} の低下が出現するが CO, SV, SVR,

RAP は変化せず^{56~58)}, さらに 50~60 μg/kg まで増加しても HR と \overline{AP} 低下は 20 μg/kg 投与によって生じた低下の程度(約10%)を維持し, また \overline{PAWP} も同様に約20%の低下がそのまま続き, 他の指標にも低下がみられないと報告されている^{56~58)}. 収縮性に関する指標が測定されていないことに問題はあるが, FN 単独投与では, かなりの高濃度を使用しても, 心疾患患者の心室機能はよく維持されるようである.

一方, FN 単独投与と異なり, その補助薬として N₂O あるいは diazepam, または neurolept anesthesia (NLA) として droperidol+N₂O と併用すると, CO, SV は低下し \overline{AP} , SVR の低下と CVP, \overline{RAP} の上昇が報告され(ただし \overline{PAWP} は不変)^{55,56,58,59)}, 心室機能が抑制された像を呈する.

ヒトにおいて, FN 投与下での負荷変化に対する CO の反応を詳細に検討した報告は未だないが, FN-droperidol-N₂O による NLA 下に腹部大動脈を遮断したところ約13%の \overline{AP} の上昇に伴って約19%の CO の低下が報告され⁶⁰⁾ (そのさい \overline{RAP} は不変), FN 投与下では後負荷の増加が, かなりの CO の低下をもたらすようである.

6. Pentazocine

Urethane-chloralose 基礎麻酔下のイヌにおいて, pentazocine 2 mg/kg の投与により, CO の低下, \overline{AP} , HR の不変が報告されている⁶¹⁾. 心筋収縮性への直接作用は, MS や FN に比して強い抑制作用を有し, 臨床使用濃度においても収縮性の抑制が認められている^{54,62)}.

一方, ヒトにおいては, 48 mg または 60 mg 静注にて, 前負荷としての LVEDP, \overline{PAWP} の上昇, 後負荷に関係する \overline{AP} , SVR の上昇, CO, SV は不変, 収縮性の指標としての dP/dt max も不変と報告され^{63,64)}, よく維持された心室機能が \overline{AP} の上昇と \overline{PAWP} の上昇を伴っているというのが, FN とは異なった特徴である.

このように pentazocine は心室機能をよく維持しているが, 一方, 心筋の酸素需要供給関係を悪化させるとの報告があり⁶¹⁾, 虚血心に対する使用は避けた方がよいと思われる. さらに, pentazocine は心筋収縮性に対し直接には強い抑制作

表 4 各種麻酔薬のヒトの心室機能への作用

	Halothane	Enflurane	Ether	Morphine	Fentanyl	Pentazocine	Ketamine
C O	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑
Pre-load	↑	↔	↔	↑	↔	↑	↔
After-load	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↑
Contractility	↓	↓	↔	(↔)	(↔)	↔	(↑)

() は、収縮性に関する指標について、直接測定した報告がないので、推測による。

用を有しながら、生体内心臓においては心機能が保たれているのは、その一因として pentazocine の有する交感神経刺激作用⁶⁵⁾が関与しているものと思われる。したがって、交感神経系が抑制されている状態または交感神経系を抑制したり阻止する薬物が使用されているときには、pentazocine 投与により強い心室機能の抑制が出現する恐れがある。

7. Ketamine

摘出心筋標本^{66,67)}および右心系をバイパスした実験⁶⁸⁾において、ketamine の直接心収縮性抑制作用が認められているが、一方、ヒトに投与されると 2mg/kg で、HR の増加、前負荷としての LVEDP が不変で後負荷としての AoP が増加するにもかかわらず CO は増加すると報告され⁶⁹⁾、収縮性亢進によると思われる心室機能の亢進状態の出現が示されている。

この生体内心臓においてみられる心室機能亢進の作用機序として、ketamine による中枢性交感神経系の刺激作用⁷⁰⁾、心臓における神経末端において ketamine が nor-adrenaline の取り込みおよび再取り込みを阻止するため⁷¹⁾等の関与が指摘されている。

最後に、これら麻酔薬をヒトに使用したさいの心室機能に対するだいたいの作用傾向を、まとめて表 4 として示しておく。

稿を終るにあたり、ご校閲を賜った当教室 天羽敬祐教授に深謝いたします。

参考文献

- 1) Abbott, B. C., and Mommaerts, W. F. H. M.: A study of inotropic mechanisms in the papillary muscle preparation. *J. Gen. Physiol.* **42**: 533~551, 1959.
- 2) Sonnenblick, E. H.: Force-velocity relations in mammalian heart muscle. *Am. J. Physiol.* **202**: 931~939, 1962.
- 3) Sonnenblick, E. H.: Determinants of active state in heart muscle: force, velocity, instantaneous muscle length, time. *Fed. Proc.* **24** (suppl.): 1396~1409, 1965.
- 4) Brutsaert, D. L. and Sonnenblick, E. H.: Cardiac muscle mechanics in the evaluation of myocardial contractility and pump function: Problems, concepts, and directions. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **16**: 337~361, 1973.
- 5) Ross Jr, J., Covell, J. W., Sonnenblick, E. H. and Braunwald, E.: Contractile state of the heart characterized by force-velocity relations in variably afterload and isovolemic beats. *Cir. Res.* **18**: 149~163, 1966.
- 6) Mason, D. T., Spann, J. F. and Zelis, R.: Quantification of the contractile state of intact human heart. *Am. J. Cardiol.* **26**: 248~257, 1970.
- 7) Shimosato, S. and Etsten, B. E.: Effects of anesthetic drugs on the heart: A critical review of myocardial contractility and its relationship to hemodynamics. *Clin. Anesth.* **3**: 17~72, 1969.
- 8) Spann, J. F. Jr, Buccino, R. A., Sonnenblick, E. H. and Braunwald, E.: Contractile state of cardiac muscle obtained from cats with experimentally produced ventricular hypertrophy and heart failure. *Cir. Res.* **21**: 341~354, 1967.
- 9) Sarnoff, S. J. and Mitche, J. H.: The regulation of the performance of the heart. *Am. J. Med.* **30**: 747~771, 1961.
- 10) 菅 弘之: 心拍出量と動脈圧との関係からみた心臓のポンプ機能. *最新医学* **30**: 1176~1184, 1975.
- 11) Vatner, S. F. and Smith, N. T.: Effects of halothane on left ventricular function and distribution of regional blood flow in dogs and primates. *Cir. Res.* **34**: 155~167, 1974.
- 12) Merin, R. G., Kumazawa, T. and Luka, N. L.: Myocardial function and metabolism in the conscious dog and during halothane anesthesia. *Anesthesiology* **44**: 402~415, 1976.
- 13) Prys-Roberts, C., Gersh, B. J. and Reuben, S. R.: The effects of halothane on the interactions between myocardial contractility, aortic impedance, and left ventricular performance. I: Theoretical considerations and results. *Br. J. Anaesth.* **44**: 634~649, 1972.
- 14) Merin, R. G., Verdouw, P. D. and de Jong, J. W.: Dose-dependent depression of cardiac function and metabolism by halothane in Swine (*Sus Scrofa*). *Anesthesiology* **46**: 417~423, 1977.

- 15) Sugai, N., Shimosato, S. and Etsten, B. E.: Effect of halothane on force-velocity relations and dynamic stiffness of isolated heart muscle. *Anesthesiology* **22**: 267~274, 1968.
- 16) Eger II, E. I., Smith, N. T., Stoeling, R. K., Cullen, D. J., Kadis, L. B. and Whitcher, C. E.: Cardiovascular effects of halothane in man. *Anesthesiology* **32**: 396~409, 1970.
- 17) Wyant, G. M., Merriman, J. E., Kilduff, C. J. and Thomas, E. T.: The cardiovascular effects of halothane. *Can. Anaesth. Soc. J.* **5**: 384~402, 1958.
- 18) Deutsch, S., Linde, H. W., Dripps, R. D. and Price, H. L.: Circulatory and respiratory actions of halothane in normal man. *Anesthesiology* **23**: 631~638, 1962.
- 19) Smith, N. T., Eger II, E. I., Stoeling, R. K. and Whitcher, C. E.: Cardiovascular effects of halothane in man. *JAMA*. **206**: 1495~1499, 1968.
- 20) Stoelting, R. K., Reis, R. R. and Longnecker, D. E.: Hemodynamic responses to nitrous oxide-halothane and halothane in patients with valvular heart disease. *Anesthesiology* **37**: 430~435, 1972.
- 21) Fahmy, N. R., Selwyn, A. S., Patel, D. and Lappas, D. G.: Pulmonary vasomotor tone during general anesthesia and deliberate hypotension in man. *Anesthesiology* **45**: 3~13, 1976.
- 22) Filner, B. E., and Karliner, J. S.: Alterations of normal left ventricular performance by general anesthesia. *Anesthesiology* **45**: 610~621, 1976.
- 23) Mallow, J. E., White, R. D., Cucchiara, R. F. and Tarhan, S.: Hemodynamic effects of isoflurane and halothane in patients with coronary artery disease. *Anesth. Analg.* **55**: 135~138, 1976.
- 24) Hill, G. E., English, J. E., Lunn, J., Stanley, T. H., Sentker, C. R., Loeser, E., Liu, W., Kawamura, R., Bidwai, A. V. and Hodges, M.: Cardiovascular responses to nitrous oxide during light, moderate, and deep halothane anesthesia in man. *Anesth. Analg.* **57**: 84~94, 1978.
- 25) Sonntag, H., Donath, U., Hillebrand, W., Merin, R. G. and Radke, J.: Left ventricular function in conscious man and during halothane anesthesia. *Anesthesiology* **48**: 320~324, 1978.
- 26) Rothod, R., Jacobs, H. K., Kramer, N. E., Rao, T. L. K., Salem, M. R. and Towne, W. D.: Echocardiographic assessment of ventricular performance following induction with two anesthetics. *Anesthesiology* **49**: 86~90, 1978.
- 27) Merin, R. G., Kumazawa, T. and Luka, N. L.: Enflurane depresses myocardial function, perfusion, and metabolism in the dog. *Anesthesiology* **45**: 501~507, 1976.
- 28) Haran, B. F., Prys-Roberts, C., Hamilton, W. K. and Roberts, J. G.: Haemodynamic responses to enflurane anesthesia and hypovolemia in dog, and their modification by propranolol. *Br. J. Anaesth.* **49**: 1189~1199, 1977.
- 29) 井上敏行, 野崎洋文, 鈴木美保子, 奥秋 晟: Enflurane の循環器系に及ぼす影響. *麻酔* **25**: 852~857, 1976.
- 30) Levesque, P. R., Nanagas, V., Shanks, C. and Shimosato, S.: Circulatory effects of enflurane on normocarbic human volunteers. *Canad. Anaesth. Soc. J.* **21**: 580~585, 1974.
- 31) Calverley, R. K., Smith, N. T., Prys-Roberts, C., Eger II, E. I. and Jones, C. W.: Cardiovascular effects of enflurane anesthesia during controlled ventilation in man. *Anesth. Analg.* **57**: 619~628, 1978.
- 32) Klauber, P. V., Sørensen, M. B., Christensen, V., Wiber-Jørgensen, F. and Skovsted, P.: Cardiovascular haemodynamics during enflurane-pancuronium anaesthesia in patients with valvular heart disease. *Canad. Anaesth. Soc. J.* **25**: 113~116, 1978.
- 33) Christensen, V., Sørensen, M. B., Klauber, P. V. and Skovsted, P.: Haemodynamic effects of enflurane in patients with valvular heart disease. *Acta anaesth. scand. suppl.* **67**: 34~37, 1978.
- 34) Shimosato, S., Sugai, N., Iwatsuki, N. and Etsten, B. E.: The effect of ethrane on cardiac muscle mechanics. *Anesthesiology* **30**: 513~518, 1969.
- 35) Shimosato, S., Gamble, C. and Etsten, B. E.: Different effects of diethyl ether anesthesia upon right and left myocardial function. *Anesthesiology* **28**: 874~882, 1967.
- 36) Price, H. L. and Helrich, M.: The effect of cyclopropane, diethyl ether, nitrous oxide, thiopental and hydrogen ion concentration on the myocardial function of the dog heart-lung preparation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **115**: 206~216, 1955.
- 37) Iwatsuki, N. and Shimosato, S.: Diethyl ether and contractility of isolated cat heart muscle: Comparison of inotropic effects of five anesthetics at equipotent levels. *Br. J. Anaesth.* **43**: 420~426, 1971.
- 38) Jones, R. E., Linde, H. W., Deutsch, S., Dripps, R. D. and Price, H. L.: Hemodynamic actions of diethyl ether in normal man. *Anesthesiology* **23**: 299~305, 1962.
- 39) Gregory, G. A., Eger II, E. I., Smith, N. T., Cullen, B. F. and Cullen, D. J.: The cardiovascular effects of diethyl ether in man. *Anesthesiology* **34**: 19~24, 1971.
- 40) Kubota, Y., Schweizer, H. J. and Vandam, L. D.: Hemodynamic effects of diethyl ether in man. *Anesthesiology* **23**: 306~314, 1962.
- 41) Pur-Shahriari, A. A., Mills, R. A., Hoppin Jr, F. G. and Dexter, L.: Comparison of chronic and acute effects of morphine sulfate on cardiovascular function. *Am. J. Cardiol.* **20**: 654~659, 1967.
- 42) Vatner, S. F., Marsh, J. D., and Swain, J. A.: Effects of morphine on coronary and left ventri-

- cular dynamics in conscious dogs. *J. Clin. Invest.* **55**: 207~217, 1975.
- 43) Strauer, B. E.: Contractile responses to morphine, piritramide, meperidine, and fentanyl: A comparative study of effects on the isolated ventricular myocardium. *Anesthesiology* **37**: 304~310, 1972.
- 44) Wong, K. C., Martin, W. E., Harmbein, T. F., Freund, F. G. and Everett, J.: Cardiovascular effects of morphine sulfate with oxygen and with nitrous oxide in man. *Anesthesiology* **38**: 542~549, 1973.
- 45) Lowenstein, E., Hallowell P., Levine, F. H., Daggett, W. M., Austen, W. G. and Laver, M. B.: Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *N. E. J. M.* **281**: 1389~1393, 1969.
- 46) Stoelting, R. K. and Gibbs, P. S.: Hemodynamic effects of morphine and morphine-nitrous oxide on valvular heart disease and coronary-artery disease. *Anesthesiology* **38**: 45~52, 1973.
- 47) Lappas, D. G., Geha, D., Fisher, J. E., Laver, M. B. and Lowenstein, E.: Filling pressures of the heart and pulmonary circulation of the patient with coronary-artery disease after large intravenous doses of morphine. *Anesthesiology* **42**: 153~159, 1975.
- 48) Lappas, D. G., Buckley, M. J., Laver, M. B., Daggett, W. M. and Lowenstein, E.: Left ventricular performance and pulmonary circulation following addition of nitrous oxide to morphine during coronary-artery surgery. *Anesthesiology* **43**: 61~69, 1975.
- 49) Stanley, T. H., Bennett, G. M., Loeser, E. A., Kawamura, R. and Sentker, C. R.: Cardiovascular effects of diazepam and droperidol during morphine anesthesia. *Anesthesiology* **44**: 255~258, 1976.
- 50) Zelis, R., Mansour, E. J., Capone, R. J. and Mason, D. T.: The cardiovascular effects of morphine: The peripheral capacitance and resistance vessels in human subjects. *J. Clin. Invest.* **54**: 1247~1258, 1974.
- 51) Hsu, H. O., Hickey, R.F. and Forbes, A. R.: Morphine decreases peripheral vascular resistance and increases capacitance in man. *Anesthesiology* **50**: 98~102, 1979.
- 52) Freye, E.: Cardiovascular effects of high dosages of fentanyl, meperidine, and naloxone in dogs. *Anesth. Analg.* **53**: 40~47, 1974.
- 53) Ostheimer, G. W., Shanahan, E. A., Guyton, R. A., Daggett, W. M. and Lowenstein, E.: Effects of fentanyl and droperidol on canine left ventricular performance. *Anesthesiology* **42**: 288~291, 1975.
- 54) 岩月尚文, 岩月賢一: Thalamonal, pentazocine 及び droperidol の心収縮性に及ぼす直接作用. 麻酔 **22**: 863~867, 1973.
- 55) Stoelting, R. K., Gibbs, P. S., Creasser, C. W. and Peterson, C.: Hemodynamic and ventilatory responses to fentanyl-droperidol, and nitrous oxide in patients with acquired valvular heart disease. *Anesthesiology* **42**: 319~324, 1975.
- 56) Stanley, T. H. and Webster, L. R.: Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen anesthesia in man. *Anesth. Analg.* **57**: 411~416, 1978.
- 57) Stanley, T. H., Philbin, D. M. and Coggins, C. H.: Fentanyl-oxygen anaesthesia for coronary artery surgery: Cardiovascular and antidiuretic hormone responses. *Canad. Anaesth. Soc. J.* **26**: 168~172, 1979.
- 58) Lunn, J. K., Stanley, T. H., Eisele, J., Webster, L. and Woodward, A.: High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery: Plasma fentanyl concentrations and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses. *Anesth. Analg.* **58**: 390~395, 1979.
- 59) Santesson, J., Järnberg, P. and Arner, S.: The effect of surgical stress on haemodynamics during neurolept anaesthesia. *Acta. anaesth. scand.* **22**: 123~129, 1978.
- 60) Meloche, R., Pottecher, T., Audet, J., Dufresne, O. and LePage, C.: Haemodynamic changes due to clamping of the abdominal aorta. *Canad. Anaesth. Soc. J.* **24**: 20~34, 1977.
- 61) 新井 敏: Neurolept analgesia の冠循環動態および心筋代謝に及ぼす影響. 麻酔 **28**: 888~898, 1979.
- 62) Strauer, B. E.: Contractile effects of morphine and pentazocine on isolated ventricular myocardium. *Int. J. Clin. Pharmacol.* **10**: 159~166, 1974.
- 63) Alderman, E. L., Barry, W. H., Graham, A. F. and Harrison, D. C.: Hemodynamic effects of morphine and pentazocine differ in cardiac patients. *N. E. J. M.* **287**: 623~627, 1972.
- 64) Lee, G., DeMaria, A. N., Amsterdam, E. A., Realyvasquez, F., Angel, J., Morrison, S. and Mason, D. T.: Comparative effects of morphine, meperidine and pentazocine on cardiocirculatory dynamics in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Med.* **60**: 949~955, 1976.
- 65) Tammisto, T., Jaattela, A., Nikki, P. and Takki, S.: Effect of pentazocine and pethidine on plasma catecholamine levels. *Ann. Clin. Res.* **3**: 22~29, 1971.
- 66) Goldberg, A. H., Keane, P. W. and Phear, W. P. C.: Effects of ketamine on contractile performance and excitability of isolated heart muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **175**: 388~394, 1970.
- 67) 岩月尚文: 心筋の収縮性に及ぼす麻酔剤の作用. 東北医誌 **87**: 136~139, 1974.
- 68) Diaz, F.A., Bianco, J. A., Bello, A., Beer, N., Velarde, H., Izquierdo, J. P. and Jaen, R.: Effects

- of ketamine on canine cardiovascular function.
Br. J. Anaesth. **48**: 941~946, 1976.
- 69) Tweed, W. A., Minuck, M. and Mymin, D.:
Circulatory responses to ketamine anesthesia.
Anesthesiology **37**: 613~619, 1972.
- 70) Traber, D. L., Wilson, R. D. and Priano, L. L.:
Blockade of the hypertensive response to ketamine.
Anesth. Analg. **49**: 420~426, 1970.
- 71) Miletich, D. J., Ivankovic, A. D., Albrecht, R.
F., Zahed, B. and Ilahi, A. A.: The effect of
ketamine on catecholamine metabolism in the
isolated perfused rat heart. *Anesthesiology* **39**:
271~277, 1973.