

総 説

体循環と吸入麻酔薬
——心臓への影響を中心に——

上松治孝* 山本道雄*

はじめに

現在、本邦において広く用いられている吸入麻酔薬は笑気(以下 N₂O とする.), halothane, enflurane, methoxyflurane, diethyl ether などである。その他の吸入麻酔薬, cyclopropane, trichloroethylene などは使用頻度が非常に少ないと思われる。また, Isoflurane は本邦において未だ市販されていない。今回は比較的日常生活よく用いられている上記5種の吸入麻酔薬を中心にその体循環に与える影響について述べる。この問題は麻酔科医をはじめとして多くの人達の関心の的であり、発表されている論文の数も多い。そこで著者らは特に吸入麻酔薬の心臓への影響を中心に考察した。

吸入麻酔薬の強さは、各薬剤ごとに異なるから、本来の麻酔作用の強弱を考慮して各臓器への作用を比較するのに MAC という麻酔濃度の単位が使用されているので、MAC について簡単に説明する。

1. MAC

吸入麻酔薬の生体に及ぼす影響などを比較検討するためには、同一の麻酔深度での比較が重要である。MAC(Minimum Alveolar Concentration) はヒトまたは種々の動物においてその50%が侵害刺激(通常、ヒトにおいては皮切を、動物では尻尾を鉗子でつかむ)に反応する1気圧下での最小

表 1. 吸入麻酔薬の MAC 濃度¹⁾

	Man	Dog	Cat	Rat	Rabbit	Monkey (Jaba)
Halothane	0.73 0.74 0.77	0.86 0.87	0.82 1.14	1.11 1.13 1.17	0.82	1.15
Enflurane	1.68	2.2 2.06	1.2			
Methoxy-flurane	0.16	0.23	0.23	0.27		
Diethyl ether	1.92	3.04	2.1			
Nitrous Oxide	105	188	255	136		
		222				

(注) 1気圧に対する%で示す。値が少しずつ異なるのは呼気および吸気濃度など測定方法の相違と体温、年齢、日内変動などの影響による。

肺胞内濃度である。この濃度は吸入麻酔薬の作用点である脳における吸入麻酔薬の分圧に等しいと考えられる。今回取り上げた吸入麻酔薬の MAC 濃度を示す¹⁾。この場合、halothane の1 MAC と enflurane の1 MAC は、それぞれ0.74%、1.68%とパーセントで示すと異なる数値であるが、同一の麻酔深度を示す濃度である。2 MAC, 3 MAC とはそれぞれ1 MAC の2倍、3倍の濃度である。

MAC の概念が導入されて以来、ひとつの麻酔剤で濃度変化に伴う吸入麻酔薬の生体への影響のほか、異なった麻酔薬のあいだでも同じ強さの麻酔作用下、すなわち同一 MAC での生体への影響を比較することが可能となった。しかし MAC が種々の因子によって影響を受けることにも注意しなければならない。MAC に影響を与えるおもな

* 岐阜大学医学部麻酔科

因子としては、1) 中枢において神経伝達物質の放出に影響を与える薬物(レセルピン等)、2) 体温、3) 年齢、4) 甲状腺機能、5) 麻酔、トランキライザーの併用などがある¹⁾。

2. 心筋収縮力と吸入麻酔薬

心筋の収縮力は種々の薬剤等により影響を受けるが、吸入麻酔薬もそのひとつである。生体で心臓への吸入麻酔薬の影響を検討する場合には、心臓への吸入麻酔薬の直接の影響が体液性、神経性因子、呼吸状態、酸塩基平衡の状態などにより修飾されるため、必ずしも単純でない²⁾。摘出心筋を用いた Hill のモデルによる筋収縮測定ではこのような生体においてみられる種々の因子を取り除いているため、直接心筋への吸入麻酔薬の影響を知ることができる。この方法によると、心筋の収縮性は、後負荷を変えることによって変わる収縮速度を測定することによりえられる張力——速度曲線によって規定される²⁾。

摘出心筋を用いた研究において、halothane は dose-dependent にネコ³⁾、ラット⁴⁾の心筋収縮力を低下させる。しかし、収縮要素(CE)と直列に連結されている直列弾性要素(SE)の収縮中の剛性(stiffness)には影響を与えない³⁾。生体において halothane を長時間吸入した時にみられる動脈圧、心収縮力、心拍出量の投与前値への回復は²⁶⁾、ネコ摘出心筋において 1 MAC halothane 3 時間投与後も心筋収縮力は抑制されたままであり、心筋の halothane に対する薬剤耐性が生体においてみられる回復の原因でないことを示した⁵⁾。また、摘出心筋における心収縮力の抑制は可逆性であり、halothane の投与中止とともに元の状態に戻る⁵⁾。

N₂O の摘出心筋の収縮力に与える影響の研究では、Price⁶⁾はネコの乳頭筋を用い、50%N₂O は心筋収縮力を低下させるが、Ca⁺⁺ で拮抗されると述べている。また、彼はその抑制の程度は halothane と比較して同じ MAC で、N₂O は halothane の 1/2 の心収縮力の低下であると述べている⁶⁾。しかし、Goldberg ら⁷⁾は摘出ラット左室心筋に N₂O-O₂ または N₂-O₂ を与えたとき、N₂O、N₂ のいずれもがガス濃度に比例した心筋収縮力の低下がみられることより、N₂O には直接

心筋を抑制したり刺激したりする作用がないと報告している。しかし、Price⁶⁾ は実験方法の相違によるものであり、心筋の hypoxia が N₂O のわずかな抑制をマスクしてしまったためであると述べている。

Methoxyflurane^{8,9)}、enflurane¹⁰⁾、diethyl ether¹¹⁾ もまた摘出心筋において心筋収縮力の直接抑制作用をもっている。

同一 MAC 濃度におけるネコ摘出心筋に対する吸入麻酔薬の心筋収縮力抑制作用は、enflurane がもっとも強く、ついで halothane、methoxyflurane、diethyl ether の順になるという報告¹¹⁾もあるが、劔刀¹²⁾はネコの摘出正常心筋において同一 MAC で halothane がもっとも強く心筋収縮力を抑制し、ついで enflurane が続くが、その差はほとんどないと述べている。

吸入麻酔薬が直接心筋の収縮力を抑制する作用をもつことは摘出心筋における研究で明らかにされてきたが、そのメカニズムは必ずしも明白ではない。Ko ら^{8,9)}は halothane、methoxyflurane のラット摘出心房に対する抑制作用の研究において、pyruvate、fructose の投与が、halothane、methoxyflurane の抑制作用に拮抗し、glucose には拮抗作用があまりみられないことより、心収縮力抑制作用の一部は解糖系の halothane または methoxyflurane による障害の可能性があることを示した。

Ca⁺⁺が halothane、diethyl ether¹³⁾ N₂O⁶⁾による摘出心筋の抑制効果に拮抗することは、吸入麻酔薬の抑制作用機序に Ca⁺⁺ が関与している可能性を示している。Enflurane についてはウサギの心筋 skinned fiber を用いた研究において、臨床使用濃度で筋小胞体(SR)への Ca⁺⁺ の取り込みを障害して心筋抑制を起こすことが示されている¹⁴⁾。同様の結果が halothane でもみられている¹⁵⁾。またブタの乳頭筋による膜電位(AP)と収縮力に対する halothane の影響を調べた研究において dose-dependent な slow action potential の立ち上がり速度(+V_{max})の抑制がみられたことより、1%以上の halothane 濃度においては、slow channel(Na⁺-Ca⁺⁺)が障害されることが示されており、心筋収縮力抑制の一部は slow channel を通る Ca⁺⁺ の流入障害による可能性が

ある¹⁶⁾。

生体心においては摘出心筋においてみられたような、dose-dependent な循環動態の抑制は必ずしもみられない。生体心と摘出心筋とに相違が起きる原因としては、種属差による吸入麻酔薬に対する感受性の相違、血液ガス、酸塩基平衡の相違、前投薬、基礎麻酔に用いられた麻酔薬、体液性、神経性変化の影響などいくつかの因子が考えられる²⁾。

吸入麻酔薬はその投与により血中カテコールアミンの濃度を变化させることが知られている。1970年以前の報告では halothane では血中の norepinephrine, epinephrine 濃度に著明な変化を認めていない¹⁷⁾。しかし、Roizen ら¹⁸⁾、Perry ら¹⁹⁾のラットおよびイヌにおける実験では、halothane 投与により血中カテコールアミンの減少を認めており、以前の報告との相違は測定方法の精度によるとしている¹⁸⁾。しかし、血中カテコールアミンの低下と動脈圧、心拍出量の低下とのあいだには一定の関係はみられない。

Diethyl ether ではヒトにおいて血中カテコールアミンの上昇が認められている²⁰⁾。副腎髄質から分泌されるカテコールアミンが、enflurane²¹⁾、methoxyflurane で抑制されることがネコ、イヌなどの実験で確認されている。逆に diethyl ether では内臓神経の刺激に対する副腎からのカテコールアミンの分泌は減少するが、自発性分泌は増大する²³⁾。

イヌにおける急性実験での halothane の影響は動脈圧の低下として現われる²⁴⁾。この変化はdose-dependent な変化であり、血中 halothane 濃度と動脈圧に一定の関係がみられる。同様の関係は心系数、左室仕事量などにもみられるが、末梢血管抵抗にはみられない。ヒトにおける halothane の血行動態に及ぼす影響について、人工心肺下での2% halothane 投与後5分で右室収縮力の低下(右室壁に縫いつけたストレインゲージによる)と灌流圧の低下より末梢血管抵抗の低下が示されている²⁵⁾。Eger, II らはヒトボランティアに対する吸入麻酔薬の循環動態に与える影響を調査した一連の研究の中で、halothane 1 MAC, 1時間吸入後には心拍出量、1回拍出量、動脈圧、左室仕事量、心収縮力(バリストカルジオグラムによ

る)、酸素消費量の減少と中心静脈圧の上昇を報告している²⁶⁾。しかし、これらの値は5時間後には覚醒時の値に戻るか、またはそれ以上になり halothane の長時間吸入中には、循環抑制を代償するなんらかの機構が働くとして述べている。この循環抑制を代償する機構がβ-ブロッカーの前投与で消失することより、β-リセプターを介する反応により媒介されているものと考えられている²⁷⁾。小児では、年齢により halothane に対する感受性が異なり、同じ強さの halothane でも6カ月未満は24~48カ月の子供に比較して動脈圧の低下が大きい²⁸⁾。また、小児における halothane 導入時の動脈圧の低下は硫酸アトロピンを前投薬として使用することによりある程度予防できる²⁹⁾。

Enflurane のイヌにおける急性実験でも enflurane の吸入濃度の上昇とともに動脈圧、心拍出量の低下がみられる³⁰⁾。Dobkin³¹⁾らの最初の臨床使用報告では、腹部外科手術において N₂O-O₂ enflurane 麻酔は動脈圧、心拍出量を軽度減少させるが比較的安定した循環動態がえられるとしている。しかし、Calverley ら³²⁾はヒトボランティアで PaCO₂ を正常に保って調節呼吸下に enflurane を吸入させると1 MAC 1時間後には動脈圧、心拍出量、1回拍出量、心収縮力(バリストカルジオグラムによる)、左室仕事量、末梢血管抵抗の低下がみられ、さらに吸入濃度を2 MACまで上昇させると動脈圧の低下が著しく、投与を中止せざるとえなかつたと述べている。また、1 MAC 7時間後では halothane などでみられた循環抑制の回復は心拍出量、1回拍出量のみのみみられ、動脈圧は変化せず、末梢血管抵抗はさらに低下する。この循環抑制の回復機構も他の吸入麻酔薬と同様、β-リセプターを介するものと考えられるが、この場合はとくに末梢血管に対して作用が現われている。ヒトボランティアで自発呼吸下での enflurane の投与は1 MAC 2時間後には PaCO₂ の上昇とともに、心拍出量は増大し、動脈圧は低下する³³⁾。

Methoxyflurane もイヌでの急性実験において動脈圧、心拍出量は halothane と同様、dose-dependent な低下がみられる³⁴⁾。ヒトにおける長時間(3時間)の麻酔では、初期にみられた循環抑制は元に戻ろうとするが、enflurane とは逆にβ-リセプターを介する反応が心臓のみに現わ

れ、末梢血管に対する作用は弱いといわれている³⁵⁾。

Diethyl ether の場合には今まで述べてきた吸入麻酔とは多少異なる。成人男子における、diethyl ether の投与135分後では、心拍出量、心拍数の増加と動脈圧、末梢血管抵抗の低下が認められている³⁶⁾。一方、同時期に発表された別の論文では、手術前をコントロールとしたとき、diethyl ether で導入45～60分後では、心拍出量、動脈圧、心拍数はほとんど変化を示さなかった³⁷⁾。Eger, II らが行ったヒトボランティアにおける研究では3%と6%の diethyl ether 肺胞濃度では1時間後において、心拍出量と動脈圧は変化がなく、心拍数、中心静脈圧の上昇と1回拍出量の低下をみている³⁸⁾。さらに5時間後では、心拍出量、心拍数が増加し、1回拍出量が元に戻っている。いずれの研究においても diethyl ether の直接心筋抑制作用は現われず、カテコールアミンの増加がその抑制作用を代償しているものと考えられる。

N₂O は併用する薬剤により循環動態が異なる。イヌにおいてペントバルビタールで麻酔後 N₂O を与えると投与初期(1～3分)にもっとも心機能の抑制が著明で6～10分後には回復する³⁹⁾。しかし、同様に N₂O の循環動態への影響をみたイヌの実験では50% N₂O 投与は80%投与に比較して末梢血管抵抗の上昇と心拍出量、心拍数、心筋収縮力(dp/dt max)、心仕事量の低下がみられたことと、50% N₂O でも同様の結果がえられることより、このような変化は hypoxia のためであるとしている⁴⁰⁾。ヒトにおける50% N₂O の投与は65歳以下では1回拍出量、心拍出量が増加し、心拍数、末梢血管抵抗が減少したが、65歳以上では、1回拍出量、心拍出量はわずかに減少し、末梢血管抵抗の増加が認められ、この相違は65歳以上では軽い麻酔状態となり心臓に対して抑制傾向がみられたためと結論づけている⁴¹⁾。健康な麻酔科医に対し、前投薬を施行せず、N₂O 50%投与の STI に及ぼす影響を研究した報告では、吸入30分後と60分後を比較したとき、PEP/LVET の増加、1/PEP² と駆出率の低下から、50%N₂O は時間とともに心機能を抑制すると述べている⁴²⁾。しかし、前投薬もなく、N₂O の吸入訓練を受けていない健

康成人に60% N₂O を長時間(2時間)投与すると初期に(15分後)不完全な麻酔によると考えられる中枢神経の興奮を引き起こし、動脈圧、心拍数、1回拍出量、心拍出量の増加と末梢血管抵抗の低下をもたらすが、その値は2時間後には投与前値に戻る⁴³⁾。酸素-halothane で一定状態をえた後、そこへ70%N₂O を加えると15分後には、動脈圧、中心静脈圧、末梢血管抵抗が上昇し、同時に測定した血中 norepinephrine 濃度の上昇が認められることより笑気の交感神経刺激作用が確認されている⁴⁴⁾。しかし、最初から投与されている halothane 濃度により N₂O の循環は異なるものと考えられ、Hill ら⁴⁵⁾の研究によるとヒトにおいて中等度から深い halothane 麻酔(1.2%と1.6%)では長時間の halothane 麻酔時にみられる末梢血管抵抗の低下、心拍出量、1回拍出量、心拍数の増加をN₂O の投与がブロックするが、浅い halothane 麻酔(0.8%)のときには逆に N₂O はβ-リセプターの刺激作用を助長することを認めている。Enflurane 麻酔下での70% N₂O の投与はほとんど循環動態に影響を与えないという報告がある⁴⁶⁾、また、enflurane 2.6%で維持されている状態に N₂O を加えると dose-dependent に心拍出量、1回拍出量、動脈圧が低下し、末梢血管抵抗が上昇したという報告もある⁴⁹⁾。

弁疾患の心臓手術においてモルフィン0.5～3.0 mg/kg の投与後N₂Oを与えると dose-dependent に心拍出量、1回拍出量、平均動脈圧が低下し、末梢血管抵抗が増大する⁴⁸⁾。同様の結果は冠動脈バイパス手術の患者において、2 mg/kg のモルフィン投与後50% N₂O を投与すると、10分後には動脈圧、心係数、左室 dp/dt max、と V max が低下し、肺動脈楔入圧、左室拡張終期圧の上昇がみられることより N₂O の左室機能の抑制をみている⁴⁹⁾。フェンタニールの大量投与による冠動脈バイパス手術では、フェンタニールの血中濃度に関係なく、N₂O の投与により、15分後には心拍出量の低下と心拍数、末梢血管抵抗の増大がみられる。今まで述べた、N₂O の単独と種々の麻酔薬との併用時にみられる循環動態の変化をまとめて表2に示す。N₂O の心血管系への作用が抑制的に作用するか、刺激的に作用するかは、1) 併用薬剤の種類と濃度、2) 前投薬の質と量、3) 測定時間、4)

表 2. N₂O の人循環動態に与える影響

	併用薬剤	N ₂ O 濃度	測定時期	HR	CO	SV	MAP	CVP	SVR	備考
外科手術症例 ⁴¹⁾ 健康成人 ⁴³⁾	前投薬 Diazepam(10mg)+硫酸アトロピン(0.5mg)	50%	8~10分後	↓	↑	↑	↔	?	↔	上段は65歳以下, 下段は65歳以上. N ₂ O 吸入のトレーニングを受けていない健康成人.
	無	60%	15分後 120分後	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
健康成人 ⁴⁵⁾	Halothane	0.8% 1.2% 1.6%	60%	15分後	↔	↑	↔	↑	↓	• Halothane 麻酔40分後に N ₂ O を投与. • 心拍出量は動脈圧波形より算出.
健康成人 ⁴⁴⁾	Halothane	0.8~1.2% 1.5~2.0%	70%	15分後	↔	↔	↔	↑	↑	
健康成人 ⁴⁶⁾	Enflurane	1.86% 2.93%	70%	15分後	↔	↔	↔	↔	↔	Enflurane 麻酔3時間後に N ₂ O を投与. 心筋収縮力には変化がない.
外科手術症例 ⁴⁷⁾	Enflurane	2.6%	10%		↔	↔	↔	↔	↔	Enflurane 麻酔45分後に N ₂ O を投与.
	前投薬 meperidine (50~70mg)+diazepam (5~10mg)+硫酸アトロピン(0.5mg)	20%		↔	↓	↔	↓	↔	↔	
		30%	15分後	↔	↓	↔	↓	↔	↔	
		40%		↔	↓	↔	↓	↔		
		50%		↔	↓	↔	↓	↔		
60%	↔	↓		↔	↓	↔				
心臓手術 ⁴⁶⁾	モルフィン1.7mg/kg 静注 前投薬モルフィン(5~15mg)+スコボラミン(0.2~0.5mg)	10% 20% 30% 40% 50%	10分後	↔	↓	↓	↓	↔	↑	弁疾患患者, 人工心肺の前後で結果は変化しない.
心臓手術 ⁴⁹⁾	モルフィン2mg/kg 静注 前投薬モルフィン(5~8mg)+diazepam(5~10mg)+スコボラミン(0.3~0.4mg)	50%	15分後	↔	↓	↓	↓	↔	↑	冠動脈疾患患者, dp/dt max Vmaxも低下.
心臓手術 ⁵⁰⁾	フェンタニール 25μg/kg 静注. Diazepam (10mg) 経口+モルフィン0.1mg/kg+スコボラミン(0.5mg)	60%	15分後	↑	↓	↓	↔	↑	↑	冠動脈疾患患者, 人工心肺前後で結果は変化しない.

↑ ↓ は投与前に比較して P ≤ 0.05 で変化したとき.

↔ は変化がみられない場合.

被験者の年齢, 5) 基礎疾患の有無, 6) 種属差などにより異なるものと考えられる.

3. 冠動脈血流と吸入麻酔薬

冠動脈血流はヒトにおいて安静時には, 心拍出量の4~5%を占めている. 心臓は他の臓器より動脈血の酸素を高率に利用しており, 心筋での酸素消費の増減, すなわち局所 PO₂ の増減が, ただちに冠血流量に影響を与える. その他, 乳酸, H⁺, CO₂ なども冠血流に影響を与えるがその効果は弱い.

斉藤ら⁵¹⁾ はイヌでの実験において, halothane, methoxyflurane では心拍出量の減少とともに左冠動脈血流の減少を認めている. 一方, diethyl ether では心拍出量の減少にともない, 左冠動脈血流/心拍出量が増加し, 単位平均大動脈圧当り

の冠血流量が増加したと報告している⁵¹⁾. Halothane がイヌおよびヒトの冠動脈血流量を低下させることは多くの報告でみられる. この場合, 冠動脈血流量の低下は心筋酸素消費量の低下に比例する. Halothane 麻酔時のイヌの心筋酸素消費量は rate pressure product (RPP) や, 左室内圧の dp/dt max など心筋収縮性に関するパラメーターとよく相関する⁵²⁾. 一方, ヒトにおいては RPP よりも収縮期圧と心筋収縮力の指標である左室内圧の dp/dt/p の積が良い相関を示すが, なお相関係数は低い⁵³⁾. Halothane による冠動脈血流の低下は心筋の酸素摂取率, 乳酸, ピルビン酸には変化を与えず, 心筋への酸素供給が十分に行われている^{53,54)}.

Enflurane はイヌにおいて動脈圧, 心拍出量の低下とともに冠血流量が低下するが, 心拍出量に

対する割合は変化しない⁵⁵⁾。心筋酸素摂取率も軽度の上昇にとどまる⁵⁶⁾。

N₂O の冠動脈血流に関する研究は少ない。Thorburn ら⁵⁷⁾はイヌでの実験において N₂O 65~75%では平均冠動脈血流量、心筋酸素消費量には変化がないと述べている。しかし、80% N₂O でイヌにおいて冠動脈血流の増加を認める報告もあるが⁵⁸⁾、この場合、高濃度 N₂O は低酸素血症をもたらしている可能性があり、このため冠血流量が増えているのかもしれない。

今まで述べてきた結果は正常な冠動脈に対する吸入麻酔薬の影響についてであったが、虚血心に対する影響も重要である。イヌにおいて器械的冠動脈狭窄の際の halothane の影響を心電図 ST 部の変化より検討したとき、halothane 投与中は収縮期動脈圧、心拍数がともに低下するため、投与前および投与中止後より ST の変化が少ないことが認められている⁵⁹⁾。しかし、同様の実験において、halothane 投与中、狭窄された冠動脈血流域の心外膜心電図にあまり変化がみられないにもかかわらず、その流域の室の動きは halothane 投与前に比較してさらに悪化している⁶⁰⁾。心筋内血流分布をみた研究では、1% halothane 下でイヌの左冠動脈を狭窄し、種々の程度の灌流圧で同部を灌流したときの心筋内外層血流比はほとんど変化を示していない⁶¹⁾。Halothane にはイヌの実験において冠動脈血管を拡張させるという報告もあり⁶²⁾、また、halothane は N₂O に比較して冠動脈を最大拡張（インテンザイン^Rの注入）させたときの流量——圧曲線で流量が0になる灌流圧が著明に低いことから、低灌流圧でも冠血流がえられることより、halothane 下ではより大きな冠動脈予備力（coronary vascular reserve）をもつとしている⁶³⁾。一方、狭窄ではなく、冠動脈の一部に完全な閉塞を作ったラットに対し halothane を投与すると halothane を投与しない群に比較してより大きな硬塞がみられている⁶⁴⁾。

Halothane が虚血性心疾患患者に適しているかどうかは、まだ十分解明されていない。頻脈や交感神経が異常に活性化された状態での虚血性心疾患では、有用となるかもしれないが、一方意識下で冠血流量と心筋酸素消費量がかろうじてバランスを保っている状態では、麻酔薬による灌流圧の

低下は冠血流量を低下させ、重大な結果を招くかもしれない⁶⁵⁾。

4. 変時、変伝導作用と吸入麻酔薬

吸入麻酔薬、筋弛緩薬、手術操作など種々の因子が交感神経や迷走神経を介したり、直接心臓に作用して心拍数を変化させ不整脈を引き起こす。Halothane 投与の生体心における心拍数への影響は実験条件により異なるといわれており、イヌにおいては安静覚醒状態をコントロールすると、halothane は陽性変時作用をもつことが示されている⁶⁶⁾。

心調律に対する吸入麻酔薬の影響の研究は、伝導系の電気生理学的測定方法で行われている。正常の心臓は洞房結節で起きたインパルスが心房細胞に波及し、ついで房室結節を興奮させ、ヒス束、プルキンエ線維へと伝達されていく。心筋細胞の膜電位は大きく2つのタイプに分けられる。図1⁶⁷⁾のPに示す細胞膜電位は洞房結節によりえられ

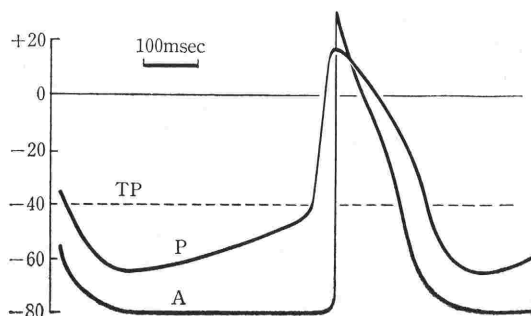


図 1. 心筋細胞の膜電位

A:心房筋とP:洞房結節の膜電位の比較。
破線:TPは閾電位を示す。

たもので、Aは心房筋よりえたものである。両者の相違はP（ペースメーカー細胞）では静止電位がなく、最大弛緩期電位もA（心房筋）の電位より浅く、その後ゆっくり脱分極し、閾電位（TP）に達すると活動電位を発するがその立ち上がり速度は遅く、逆転電位もわずかである⁶⁷⁾。ペースメーカー細胞では弛緩期脱分極の傾き、閾電位レベル、最大弛緩期電位の変化により拍動数が変化する。

吸入麻酔薬のペースメーカー細胞への影響はウサギの摘出右房による研究において、halothane

は1%で弛緩期脱分極の傾きを減少させ、閾電位レベルを上昇させることにより、中等度の陰性変時作用を持つことが示されている⁶⁸⁾。Halothaneを2%にすると、さらに最大弛緩期電位、逆転相電位を減少させるが、これらの変化は硫酸アトロピンで拮抗されない。Methoxyfluraneでは2相性を示し、最初活性化された後、抑制される。一方、ラットの心房を摘出後、一方にテンジオンをかけ、他方にストレインゲージをつけ、心房の収縮回数を測定する方法では、methoxyflurane, diethyl ether, enfluraneにはdose-dependentな陽性変時作用が観察されている⁶⁹⁾。しかし、この作用はmethoxyflurane, diethyl etherよりenfluraneで弱く、halothaneでは2相性を示し、低濃度(1 MAC)では軽度の陰性変時作用を示し、4 MACで逆に陽性変時作用を示す。この変化はβ-ブロッカーや硫酸アトロピンの投与ではほとんど影響を受けない。この2つの研究におけるhalothaneとmethoxyfluraneの相反する結果は、与えられた吸入麻酔薬の濃度、種属差、実験方法による差などが考えられるが、明らかでない。

ヒス束心電図を用いた吸入麻酔薬の心室内伝導時間に与える影響が検討されている。イヌにおいてhalothaneの投与はdose-dependentに、房室結節、ヒス-プルキンエ、心室内伝導時間を延長させる⁷⁰⁾。Enfluraneはイヌにおいて自己調律ではdose-dependentに房室結節の伝導時間を延長させるが、ヒス-プルキンエとヒスより心室までの伝導時間にはほとんど影響を与えない⁷¹⁾。また、enflurane投与中、心房ペースングレートを増大させても房室伝導時間が延長する。Halothaneとenfluraneの比較では、イヌにおいて心房テスト刺激に対する上室性期外収縮の発生頻度はhalothaneの方が高く、両薬剤とも濃度が増すとともに期外収縮の頻度が少なくなる⁷²⁾。この上室性期外収縮の発生頻度が両薬剤によって異なるのは、種々の心房ペースングや濃度によって上室伝導時間に与える影響が異なることが原因と考えられている⁷²⁾。

自動能をもつ心筋細胞は2% halothaneで閾電位の上昇と弛緩期脱分極の傾きを減少させることにより自動数が減少する^{68,73)}。このhalothaneに

おいてみられる弛緩期脱分極の傾きの減少は抗不整脈剤の作用に似ている。事実、ジギタリス中毒により誘発された不整脈をhalothaneが抑制し⁷⁴⁾、同様の作用はdiethyl ether, methoxyflurane, enfluraneでもみられる⁷⁵⁾。このようなhalothane, methoxyfluraneなどにおいてみられる抗不整脈作用は、両薬剤が房室結節の有効不応期をdose-dependentに自律神経の関与に関係なく延長させること⁷⁶⁾、さらにhalothaneは心室自動能を抑制し、迷走神経刺激によって誘発される心室性期外収縮調律を抑制すること⁷⁷⁾および上記弛緩期脱分極相への影響などが関与しているものと考えられる。

一方、吸入麻酔薬の一部はカテコールアミンとの相互作用により不整脈を発生させる。イヌにおいて外から1/μg/kg/minの速さでepinephrineを静脈内投与したときにみられる上室性および心室性不整脈の発生率は同じ1.2MAC濃度で比較したとき、methoxyfluraneで少なく、enfluraneとhalothaneはほぼ同じであったという報告⁷⁸⁾や、ヒトにおいて1分間に3回以上不整脈が出るepinephrineの量はenfluraneはhalothaneの5倍量であったという報告⁷⁹⁾がある。

Halothane-カテコールアミンに誘発される不整脈の発生機序としては心筋自動能の増大とリエントリー説があり、現在ではリエントリー説が有力である。リエントリーが起きるメカニズムとしては、1) epinephrineがhalothaneによって引き起こされるプルキンエ線維の伝導時間の延長を助長させること⁷⁰⁾、2) epinephrineにより誘発される不整脈は心室内圧の上昇が大きいほど多いことより、心室内圧の上昇のため、プルキンエ線維が引き延ばされ、このため伝導時間が延長すること⁸⁰⁾、3) 心房拍動数が多いほど誘発されやすいことより、オーバドライブサプレッションが起きること⁸⁰⁾などが考えられる。この不整脈の予防にはリドカイン、β-ブロッカーのほかにはベラパミールが有用⁸¹⁾という報告もある。

ま と め

吸入麻酔薬の心収縮力、冠血流量、心調律に与える影響について述べた。In vitro、とくに摘出心筋の収縮力に及ぼす吸入麻酔薬の影響はほぼ一

様の結果をえている。一方, *in vivo* の場合は複雑であり, 基礎疾患, 併用薬剤など種々の研究条件が結果に影響を与える。しかし, このような種々の条件下での研究結果が集大成されて臨床で利用されるものと期待している。吸入麻酔薬の体循環への影響は麻酔科医にとってもっとも興味のある問題であり, その論文も多い。ここに示したのはそのごく一部にしか過ぎず, 片寄った部分があるかもしれない。

文 献

- 1) Quasha, AL., Eger, II, EI. and Tinker, JH. : Determination of MAC. *Anesthesiology* **53**:315~334, 1980.
- 2) 菅井直介: 麻酔と心機能. 呼と循 **23**:480~488, 1975.
- 3) Sugai, N., Shimosato, S. and Etsten, B. : Effects of halothane on force-velocity relations and dynamic stiffness of isolated heart muscle. *Anesthesiology* **29**:267~274, 1968.
- 4) Goldberg, AH. and Ullric, WC. : Effects of halothane on isometric contractions of isolated heart muscle. *Anesthesiology* **28**:838~845, 1967.
- 5) Shimosato, S. and Yasuda, I. : Cardiac performance during prolonged halothane anesthesia in the cat. Isolated heart muscle study. *Br. J. Anaesth.* **50**:215~218, 1978.
- 6) Price, HL. : Myocardial depression by nitrous oxide and its reversal by Ca^{++} . *Anesthesiology* **44**:211~215, 1976.
- 7) Goldberg, AH., Sohn, YZ. and Phear, WPC. : Direct myocardial effects of nitrous oxide. *Anesthesiology* **37**:373~380, 1972.
- 8) Ko, KC. and Paradise, RR. : Multiple mechanisms of action of halothane and methoxyflurane on force of contraction of isolated rat atria. *Anesthesiology* **39**:278~284, 1973.
- 9) Ko, KC. and Paradise, RR. : The mechanism of the negative inotropic effect of methoxyflurane on isolated rat atria. *Anesthesiology* **36**:64~68, 1972.
- 10) Iwatsuki, N., Shimosato, S. and Etsten, B. : The effects of changes in time interval of stimulation on mechanics of isolated heart muscle and its response to \bar{E} thane. *Anesthesiology* **32**:14~16, 1970.
- 11) Brown, BR. and Crout, JR. : A comparative study of the effects of five general anesthetics on myocardial contractility. I. Isometric conditions. *Anesthesiology* **34**:236~245, 1971.
- 12) 劔物 修: 各種吸入麻酔の心筋の収縮性に及ぼす影響—I. 正常心筋に対する効果——. 麻酔 **23**:402~414, 1974.
- 13) Price, HL. : Calcium reverses myocardium depression caused by halothane. : Site of action. *Anesthesiology* **41**:576~579, 1974.
- 14) Su, JY. and Kerick, WG. : Effects of enflurane on functionally skinned myocardial fibers from rabbits. *Anesthesiology* **52**:385~389, 1980.
- 15) Su, JY. and Kerick, GL. : Effects of halothane on caffeine-induced tension transient in functionally skinned fibers. *Pflügers Arch.* **380**:29~34, 1979.
- 16) Lynch, III, C., Vogel, S. and Sperelakis, N. : Halothane depression of myocardial slow action potentials. *Anesthesiology* **55**:360~368, 1981.
- 17) Price, HL., Linde, HW., Jones, RE., Black, GW. and Price, ML. : Sympathoadrenal responses to general anesthesia in man and their relation to hemodynamics. *Anesthesiology* **20**:563~575, 1959.
- 18) Roizen, MF., Moss, J., Henry, DP. and Kopin, IJ. : Effects of halothane on plasma catecholamines. *Anesthesiology* **41**:432~439, 1974.
- 19) Perry, LB., Van Dyke, RA. and Theye, RA. : Sympathoadrenal and hemodynamic effects of isoflurane, halothane, and cyclopropane in dogs. *Anesthesiology* **40**:465~470, 1974.
- 20) Black, GW., McArdle, L., McCullough, H. and Unni, VKN. : Circulating catecholamines and some cardiovascular, respiratory, metabolic and pupillary responses during diethyl ether anaesthesia. *Anaesthesia* **24**:168~178, 1969.
- 21) Göthert, M. and Wendt, J. : Inhibition of adrenal medullary catecholamine secretion by enflurane. *Anesthesiology* **46**:400~403, 1977.
- 22) Dreyer, C., Bishoff, D. and Göthert, M. : Effects of methoxyflurane anesthesia on adrenal medullary catecholamine secretion : Inhibition of spontaneous secretion and secretion evoked by splanchnic-nerve stimulation. *Anesthesiology* **41**:18~26, 1974.
- 23) Göthert, M., Bischoff, D. and Dreyer, C. : Einfluss von Inhalationsnarkotica auf die Katecholaminsekretion aus dem Nebennierenmark *in vivo*. *Anaesthesist* **24**:19~26, 1975.
- 24) 吉田 剛, 大鹿道子, 西田明子, 後藤康之, 大野和熙, 古川幸道: フローセン麻酔時の血行力学的研究. 麻酔 **14**:575~586, 1965.
- 25) Morrow, DH. and Morrow, AG. : The effects of halothane on myocardial contractile force and vascular resistance. Direct observation made in patient during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* **22**:537~541. 1961.
- 26) Eger, II, EI., Smith, NT., Stoelting, RK., Cullen, DJ., Kadis, LB. and Whilcher, CE. : Cardiovascular effects of halothane in man. *Anesthesiology* **32**:396~409, 1970.
- 27) Price, HL., Skovsted, P., Pauca, AL. and Cooperman, LH. : Evidence for β -receptor activation produced by halothane in normal man. *Anesthesiology* **32**:389~395, 1970.
- 28) Nicomedus, HF., Nassiri-Rahimi, C., Bachman, L. and Smith, TC. : Medium effective doses

- (ED50) of halothane in adults and children. *Anesthesiology* 31:344~348, 1969.
- 29) Friesen, RH. and Lichtor, JL: Cardiovascular depression during halothane anesthesia in infants: A study of three induction techniques. *Anesth. Analg.* 61:42~45, 1982.
- 30) 森 雪夫, 石井脩夫, 塩谷 誠, 高安康之, 相良成男, 梅田和男: Enflurane の循環動態に関する実験的研究—その1. Thermal dilution method における cardiac output を中心として—. 麻酔 23: 1101~1109, 1974.
- 31) Dobkin, AB., Heinrich, RG., Israel, JS., Levy, AA., Neville, JF. and Ounkasem, K.: Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation agent: compound 347 (CHF₂-O-CF₂-CHFCl). *Anesthesiology* 29:275~287, 1968.
- 32) Calverley, RK., Smith, N. Ty., Prys-Robert, C., Eger, II, EI. and Jones, CW.: Cardiovascular effects of enflurane anesthesia during controlled ventilation in man. *Anesth. Analg.* 56:619~628, 1978.
- 33) Calverley, RK., Smith, N. Ty., Jones, CW., Prys-Robert, C. and Eger, II, EI.: Ventilatory and cardiovascular effects of enflurane anesthesia during spontaneous ventilation in man. *Anesth. Analg.* 56:610~618, 1978.
- 34) 吉田 剛, 大鹿道子, 後藤康之, 武谷敬之, 古川幸道: 全身麻酔時の血行力学的研究. フローセンとペントレンとの比較. 麻酔 15:419~427, 1966.
- 35) Libonati, M., Cooperman, LH. and Price, HL.: Time-dependent circulatory effects of methoxyflurane in man. *Anesthesiology* 34:437~444, 1974.
- 36) Jones, RE., Linde, HW., Deutsch, S., Dripps, RD. and Price, HL.: Hemodynamic actions of diethyl ether in normal man. *Anesthesiology* 23: 299~305, 1962.
- 37) Kubota, Y., Schweizer, HJ. and Vandam, LD.: Hemodynamic effects of diethyl ether in man. *Anesthesiology* 23:306~314, 1962.
- 38) Gregory, GA., Eger, II, EI., Smith, N. Ty., Cullen, BF. and Cullen, DJ.: The cardiovascular effects of diethyl ether in man. *Anesthesiology* 34:19~24, 1971.
- 39) 宮島節子, 横山和子, 藤田昌雄: 笑気の心機能に及ぼす影響. 麻酔 25:566~571, 1976.
- 40) Dottori, O., Häggendal, E., Linder, E., Nordström, G. and Seeman, T.: The haemodynamic effects of nitrous oxide anesthesia on systemic and pulmonary circulation in dogs. *Acta Anaesth. Scand.* 20:429~436, 1976.
- 41) 神 敏郎, 石原弘規, 大城陽一, 村川徳昭, 木暮雅, 大倉一郎, 塚本 明, 酒樹徳悦, 尾山 力: 笑気アナルゲシアの呼吸循環機能に及ぼす影響. 麻酔 29:458~461, 1980.
- 42) Eriksen, S., Johannsen, G. and Frost, N.: Effects of nitrous oxide on systolic time intervals. *Acta Anaesth. Scand.* 24:74~78, 1980.
- 43) Kawamura, R., Stanley, T., English, JB., Hill, GE., Liu, W-S. and Webster, LR.: Cardiovascular responses to nitrous oxide exposure for two hours in man. *Anesth. Analg.* 59:93~99, 1980.
- 44) Smith, N, Ty., Eger, II, EI., Stoelting, RK., Whayne, TF., Cullen, DC. and Kadis, LB.: The cardiovascular and sympathomimetic responses to the addition of nitrous oxide to halothane in man. *Anesthesiology* 32:410~421, 1970.
- 45) Hill, G., English, J., Lunn, J., Stanley, TH., Sentker, CR., Loeser, E., Liu, W-S., Kawamura, R., Bidwai, AV. and Hodges, M.: Cardiovascular responses to nitrous oxide during light, moderate, and deep halothane anesthesia in man. *Anesth. Analg.* 57:84~94, 1978.
- 46) Smith, N. Ty., Calverley, RK., Prys-Roberts, C., Eger, II, EI. and Jones, CW.: Impact of nitrous oxide on the circulation during enflurane anesthesia in man. *Anesthesiology* 48:345~349, 1978.
- 47) Bennet, CM., Loeser, EA., Kawamura, R. and Stanley, TH.: Cardiovascular responses to nitrous oxide during enflurane and oxygen anesthesia. *Anesthesiology* 46:227~229, 1977.
- 48) McDermott, RW. and Stanley, TH.: The cardiovascular effects of low concentrations of nitrous oxide during morphine anesthesia. *Anesthesiology* 41:89~91, 1974.
- 49) Lappas, DG., Buckley, MJ., Laver, MB., Daggett, WM. 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.
- 50) Lunn, JK., Stanley, TH., 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.
- 51) 斎藤隆雄, 脇坂賢一, 引立恒喜, 岡崎亀義, 平野禎造, 満岡文弘, 高津謙吉: 吸入麻酔時の体循環抑制と冠循環. 麻酔 15:224~230, 1966.
- 52) 斎藤隆雄, 岡崎亀義, 太田憲宏, 坂田正策, 殿谷隆一, 田中幸穂, 浅井幹雄, 高田和子, 富野直人, 富野泰子, 赤枝雄一: ハロセン麻酔時の左室心筋酸素消費量に影響を及ぼす諸因子. 麻酔 26:505~512, 1977.
- 53) Sontag, H., Merin, RG., Donath, U., Radke, J. and Schenk, HD.: Myocardial metabolism and oxygenation in man awake and during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 51:204~210, 1979.
- 54) 斎藤隆雄, 岡崎亀義, 坂田正策, 殿谷隆一, 富野直人, 田中幸穂, 浅井幹雄, 山田泰史, 赤枝雄一, 富野泰子: ハロセン麻酔と心筋代謝(1)血液ガス酸塩基平衡, 乳酸ビルビン酸. 麻酔 26:621~628, 1977.
- 55) 殿谷隆一: Enflurane 麻酔の冠および体循環動態に及ぼす影響. 麻酔 27:801~814, 1978.
- 56) 美濃口洋一: エンフルレンの冠循環動態に及ぼす

- 影響について。麻酔 31:800~806, 1982.
- 57) Thorburn, J., Smith, G., Vance, JP. and Brown DM. : Effect of nitrous oxide on the cardiovascular system and coronary circulation of the dog. *Br. J. Anaesth.* 51:937~942, 1979.
- 58) Dottori, O., Häggendal, E., Linder, E., Nordström, G. and Seeman, T. : The haemodynamic effects of nitrous oxide anesthesia on myocardial blood flow in dogs. *Acta Anaesth. Scand.* 20:421~428, 1976.
- 59) Bland, JHL., Chil, B. and Lowenstein, E. : Halothane-induced decrease in experimental myocardial ischemia in the non-failing canine heart. *Anesthesiology* 45:287~293, 1976.
- 60) Lowenstein, E., Fošx, P., Francis, CM., Davies, WL., Yusuf, S. and Ryder, WA. : Regional ischemic ventricular dysfunction in myocardium supplied by a narrow coronary artery with increasing halothane concentration in the dog. *Anesthesiology* 55:349~359, 1981.
- 61) 保岡正治, 小久保荘太郎, 岡崎亀義, 斎藤隆雄, 田中幸穂, 富野直人: 冠動脈狭窄心に及ぼすハロセンの影響。麻酔 28:42~49, 1979.
- 62) Domenech, RJ., Macho, P., Valdes, J. and Penna, M. : Coronary vascular resistance during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 46:236~240, 1977.
- 63) Verrier, ED., Edelist, G., Consigny, PM., Robinson, S. and Hoffman, JIE. : Greater coronary vascular reserve in dogs anesthetized with halothane. *Anesthesiology* 53:445~459, 1980.
- 64) Kissin, I., Stanbridge, R., Bishop, SP. and Reves, JG. : Effect of halothane on myocardial infarct size in rats. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 28:239~243, 1981.
- 65) Merin, RG. : Is anesthesia beneficial for the ischemic heart? *Anesthesiology* 53:439~440, 1980.
- 66) 熊沢光生, 池園悦太郎: 犬の心行動態に与える Halothane の影響——動物実験における control に関する考察——。麻酔 27:1431~1436, 1978.
- 67) 後藤昌義: 循環生理学——心臓と幹循環——。朝倉書店, 東京, 55頁, 1971.
- 68) Reynolds, AK., Chiz, JF. and Pasquet, AF. : Halothane and methoxyflurane : a comparison of their effects on cardiac pacemaker fibers. *Anesthesiology* 33:602~610, 1970.
- 69) Krishina, G. and Paradise, RR. : Mechanism of chronotropic effects of volatile inhalation anesthetics. *Anesth. Analg.* 56:173~181, 1977.
- 70) Atlee, JL. and Rusy, BF. : Halothane depression of A-V conduction studied by electrograms of the bundle of His in dogs. *Anesthesiology* 36:112~118, 1972.
- 71) Atlee, JL. and Rusy, BF. : Atrioventricular conduction times and atrioventricular nodal conductivity during enflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 47:498~503, 1977.
- 72) Atlee, JL., Rusy, BF., Kreul, JF. and Eby, T. : Supraventricular excitability in dogs during anesthesia with halothane and enflurane. *Anesthesiology* 49:407~413, 1978.
- 73) Pratila, MG. and Pratilas, V. : Anesthetic agents and cardiac electromechanical activity. *Anesthesiology* 49:338~360, 1978.
- 74) Morrow, DH. : Anesthesia and digitalis toxicity. VI. Effect of barbiturates and halothane on digoxin toxicity. *Anesth. Analg.* 49:305~309, 1970.
- 75) Ivanokovich, AD., Miletich, DJ., Grossman, RK., Albrecht, RF., El-Etr, AA. and Cairoli, VJ. : The effect of enflurane, isoflurane, fluroxene, methoxyflurane and diethyl ether anesthesia on ouabain tolerance in the dog. *Anesth. Analg.* 55:360~365, 1976.
- 76) Morrow, DH., Haley, JV. and Logic, JR. : Anesthesia and digitalis. VII. The effect of pentobarbital, halothane, and methoxyflurane on the A-V conduction and inotropic responses to ouabain. *Anesth. Analg.* 51:430~438, 1972.
- 77) Logic, JR. and Morrow, DH. : The effect of halothane on ventricular automaticity. *Anesthesiology* 36:107~111, 1972.
- 78) Puerto, BA., Wong, KC., Puerto, AX., Tesng, CK. and Blatnic, RA. : Epinephrin-induced dysrhythmias: comparison during anesthesia with narcotics and with halogenated inhalation agents in dogs. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 26:263~268, 1979.
- 79) Johnston, RR., Eger, II, EI. and Wilson, C. : A comparative interaction of epinephrine with enflurane, and halothane in man. *Anesth. Analg.* 55:709~712, 1976.
- 80) Zink, J., Sasnyk, BI. and Dresel, PE. : Halothane-epinephrine-induced cardiac arrhythmias and the role of heart rate. *Anesthesiology* 43:548~555, 1975.
- 81) Kapur, PA. and Flacke, WE. : Epinephrine-induced arrhythmias and cardiovascular function after verapamil during halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 55:218~225, 1981.