

総 説

体循環動態と静脈内麻酔薬

——心臓への影響を中心に——

上松 治 孝* 山本 道 雄*

はじめに

本邦において、現在市販されている吸入麻酔薬の体循環に与える影響については、すでに循環制御に報告した¹⁾。今回は、現在本邦において市販されている静脈内麻酔薬の体循環に与える影響を心臓を中心に述べる。

現在市販されている静脈内麻酔薬は barbiturate, ketalal, althesine である。それ以外に NLA 麻酔として用いる fentanyl, droperidol, また、しばしば麻酔を目的に使われる鎮痛、鎮静薬として morphine, pentazocine, diazepam も静脈内麻酔薬として取りあげた。

1. Barbiturate

Barbiturate は化学構造の相違により超短時間作用を示すものから長時間作用を示すものまである。静脈内麻酔薬として用いられているのは超短時間作用性の thiamylar, thiopental であり、動物実験では短時間作用性の pentobarbital が時に用いられる。これらは、いずれも循環系への質的差異はないものと考えられるため barbiturate として一括して取り扱う。

Barbiturate を静脈内に投与すると投与直後より注入速度、注入量に応じた動脈圧の低下がみられる。動脈圧の低下の一部は barbiturate の直接心筋抑制作用によるが、必ずしも中心静脈圧の上昇がみられないことより、末梢血管拡張作用がその原因と考えられる²⁾。また、交感神経活動性の抑制も関与しており、ネコにおいては barbiturate

の投与は頸部交感神経の活性を低下させ、その回復とともに動脈圧がもとに戻る³⁾。

動物実験(イヌ)における barbiturate の投与は著明な心拍数の増大をもたらすが⁴⁾、臨床使用時にはそのような反応はみられない。この頻脈の原因は迷走神経遮断作用によると考えられている⁵⁾。しかし、イヌにおいて洞房結節動脈への barbiturate の直接投与は徐脈をもたらし、この反応は atropine, propranolol ではブロックされない⁶⁾。

不整脈に対しては、イヌにおいてジギタリス中毒により引き起こされる心室性頻脈を halothane と異なり、barbiturate は抑制しない⁷⁾。

2. Ketamine

Ketamine はヒトにおいて 2.2mg/kg 静脈内投与後 3～5 分で動脈圧、心拍数、肺動脈圧、中心静脈圧の上昇がみられる⁸⁾。しかし、より詳細な検討によるとイヌにおいて ketamine 5 mg/kg の投与は注入直後 20～200 秒間の動脈圧の低下と、その後 500～1,200 秒続く動脈圧の上昇を示す⁹⁾。Ketamine 投与直後の動脈圧の低下は一過性で短時間のため臨床では見過ごされているものと考えられる。

動脈圧の低下は ketamine による心筋に対する陰性変力作用によるものと考えられている。摘出家兎の心筋において、ketamine は dose-dependent な収縮力の低下をきたすことが認められている⁹⁾。またイヌの摘出右室心筋においても ketamine は低濃度 (10～100 μ g/ml) では陽性変力作用を示すが、この作用は propranolol や

* 岐阜大学医学部麻酔科

reserpine の前処置で消失することより、陽性変力作用は心筋に対する ketamine の直接作用ではなく、カテコールアミンを介する間接作用と考えられ、ketamine の濃度を上昇させると陰性変力作用のみがあらわれる¹⁰⁾。

その後に見られる陽性変力および変時作用のメカニズムに関し、いくつかの研究がなされている。Dowdy ら⁹⁾は圧受容器に及ぼす ketamine の影響を調べ、ketamine は圧受容器を抑制することにより動脈圧を上昇させると報告している。しかし、Slogoff ら¹¹⁾はイヌにおいて頸動脈洞の電気刺激により動脈圧、心拍数が低下し、安定した状態で ketamine を投与しても同じ割合で動脈圧、心拍数の上昇がみられることより圧受容器以外の作用機序によることを示した。Traber ら^{12~14)}は ketamine のもつ陽性変力、変時作用機序の研究において、pentolilum、胸部硬膜外麻酔、phentolamine と atropine 併用の前処置は ketamine の陽性変力、変時作用をブロックするが、propranolol の前処置ではブロックしえないことを明らかにしている。同様の実験において、種々の遮断薬、血圧降下薬などによる前処置下での ketamine の投与は必しも Traber らの実験と一致した結果をえていないが、これらは種属差、前処置の量、基礎麻酔などの相異によるものと考えられる。Ivanokovich ら¹⁵⁾はヒツジの側頭動脈への ketamine の注入により投与直後(29秒以内)より陽性変力および変時作用が出現すること、また barbiturate の前処置がこの作用を抑制することより、中枢性刺激作用がその機序であることを示した。事実、第8頸髄で障害を受けた患者は、atropine の前処置下で ketamine の投与を受けても動脈圧、脈拍のいずれも変化しない¹⁶⁾。また、halothane, enflurane 麻酔中に ketamine を投与しても陽性変力、変時作用はみられず、陰性変力作用のみがみられること¹⁷⁾も ketamine の中枢刺激作用が末梢に影響を与えていることを示す。昇圧機序としてレニンの関与も検討された¹⁸⁾が、現在では否定的である¹⁹⁾。

Ketamine は抗不整脈作用がある。イヌにおいて ketamine の前投与はジギタリス中毒により引き起こされる心室性頻脈に必要なジギタリスの量を増加させ、また逆にジギタリス中毒により引

き起こされた心室性頻脈を ketamine が抑制する²⁰⁾。さらに、halothane 麻酔下での adrenaline により誘発された不整脈を ketamine が抑制することが示されている⁹⁾。このような抗不整脈作用のメカニズムとしては ketamine が機能的不应期を延長させることによりキニジン様効果をもたらすためと考えられている⁹⁾。

今まで述べてきた ketamine の心血管系に与える影響は他の麻酔薬にはあまりみられない性質のものであり、ある種の疾患の麻酔には有利なものと考えられる。Longnecker らは昇圧効果に着目し、ラットで出血性ショックからの生存率を比較した。その結果、出血性ショックをもたらす前に ketamine を投与した群では、halothane, barbiturate の前処置に比較して高い生存率を示した。しかし、イヌにおいて ketamine 麻酔下での脱血は他の麻酔方法に比較して高い動脈圧を示すにもかかわらず、血中乳酸の上昇と塩基の減少が認められるとしており²²⁾、また、ネコにおいて脱血ショック後の ketamine の投与は動脈圧の上昇はみられるが、心拍出量は増加せず、組織への灌流が改善されていないことを示している²³⁾。

冠動脈疾患をもつ患者では ketamine はレートプレッシャプロダクト(RPP)を増加させ、心筋の酸素消費を増大させる危険がある²⁴⁾。弁膜疾患患者において、diazepam-ketamine 麻酔は morphine 麻酔に比較して血行動態的差がみられないと報告されているが²⁵⁾、ketamine が左心系よりも右心系に影響を与えるため、右心不全の患者には注意が必要である⁸⁾。

3. Morphine

Morphine は鎮痛薬として古くから使用されてきた薬剤であり、麻酔の前投薬、術後の鎮痛薬として、また肺水腫の治療や心筋梗塞時の胸痛の治療として、しばしば用いられている。

1960年代末より心臓手術の麻酔方法として、従来の麻酔の補助薬からおもな麻酔薬として morphine の大量使用が行われるようになった。麻酔の補助薬として用いられていたころの morphine の使用量は 0.2~0.3mg/kg 程度であったが、大量 morphine 麻酔では 2~3 mg/kg と従来の10倍量が用いられている。

Morphine 麻酔の最大の利点は、大量の mor-

phine が使用されてもほとんど心血管系に影響を与えないことである。摘出心筋における morphine の収縮力に与える影響はイヌの摘出心筋において、1mg/dl までの morphine の投与はほとんど収縮力に影響を与えない¹⁰⁾。ヒトの右房摘出心筋では 5~10mg/dl の morphine 濃度では心筋収縮力の抑制はなく、それ以上になると心筋収縮力は低下するとしている²⁶⁾。正常なイヌへの morphine の大量投与 (0.5~2mg/kg) は dose-dependent な動脈圧の低下をみたが、その程度は petidine (5~20mg/kg) に比較して軽度であり、心拍出量、心収縮力、冠動脈血流も軽度の減少にとどまり、全末梢血管抵抗が低下している²⁷⁾。一方、petidine は、心収縮力の抑制が強く、20mg/kg では死亡するイヌもみられている。ヒトにおいては、冠動脈バイパス手術患者において 2mg/kg の morphine を 5mg/分の投与速度で与えたとき、ほとんど血行動態の変化をもたらさないため、この注入速度が良いとしている²⁸⁾。

Morphine 投与の心血管系への影響として起立性低血圧が以前より指摘されている。Morphine 投与後にみられる動脈圧の低下は、morphine が心筋収縮力にほとんど影響を与えないことより、末梢血管拡張が大きな因子と考えられており、その作用機序としては中枢を介する間接作用と末梢血管への直接作用が考えられる。Zelis ら²⁹⁾はヒトにおいて、1側の手の血流を遮断し、対側の手より morphine を投与しても遮断側の血管抵抗も低下することより中枢を介する神経支配による血管拡張作用であると述べている。Samuel ら³⁰⁾も同様な手の血流の増加と血管抵抗の低下をみているが、心拍出量に変化がないことや、ほとんど中枢性の抑制がみられない量で拡張していることより morphine の直接血管拡張作用によるとしている。もうひとつの因子として morphine 投与によるヒスタミンの遊離が作用機序として考えられる。冠動脈手術患者において morphine 投与によるもっとも高い血中ヒスタミン濃度と末梢血管抵抗の最大低下とは高い相関を示し³¹⁾、ヒスタミンの H₁ および H₂ リセプターの拮抗薬の前投与はヒスタミンの遊離は抑制しえないが、末梢血管抵抗は無処置群に比較して明らかに低下が少ないことが報告されている³²⁾。

心筋梗塞時の胸痛の治療として用いられる morphine の冠血流に与える影響は重要な問題である。意識下のイヌにおいて morphine 2mg/kg の投与は冠血流量を低下させ、冠血管抵抗が増すといわれている³³⁾。しかし正常な冠血管をもつヒトにおいては morphine 0.2mg/kg の投与は冠血流量、冠血管抵抗にほとんど影響を与えない³⁴⁾。また、冠動脈疾患をもつ患者でも morphine 0.25mg/kg の投与は心筋の酸素消費量を低下させ、冠血流量にはなんらの影響も与えない³⁵⁾。冠動脈閉塞モデルイヌでは、冠動脈閉塞前に morphine を前投与しておくこと冠動脈閉塞による頻脈が抑制されるとともに乏血部に隣接する心筋の収縮速度の低下を予防する³⁶⁾。また逆に心筋虚血後の morphine 2mg/kg の投与は虚血心筋の血流量に影響を与えないのに対し、thalamonal 0.2ml/kg では虚血心筋の血流がさらに低下すると報告されている³⁷⁾。冠動脈手術における morphine 麻酔は時に胸骨切開時著明な血圧、心拍数の上昇による心筋酸素消費量の増大から心筋虚血を引き起こすことがあり³⁸⁾、このため halothane の併用や血管拡張薬が用いられている。

ヒトにおける morphine 5-10mg の投与は軽度の徐脈をもたらすし、この徐脈は 0.2mg の atropine で拮抗され³⁹⁾。Morphine の徐脈効果は迷走神経刺激と洞房結節への直接効果によると思われる。イヌにおける洞房結節動脈への morphine の直接投与は静脈内投与で末梢が開く程度の量ではほとんどリズムに影響を与えないが、摘出した洞房結節への大量投与は徐脈をもたらす⁴⁰⁾。また麻酔されたラットへの morphine 投与も徐脈をもたらすが、迷走神経の遮断により徐脈は消失する⁴¹⁾。Morphine 麻酔下に halothane を加えたときに起きる徐脈を atropine で拮抗しえないことがあるが、これは atropine による洞房結節を支配する迷走神経抑制反応が乏しいためと考えられている⁴²⁾。

4. Fentanyl

Fentanyl は morphine の50倍という強力な鎮痛作用と作用時間が短いことより麻酔中の鎮痛薬として広く用いられている。また、近年 morphine 麻酔に代わり大量 fentanyl 麻酔も行われるようになってきた。Stanley ら⁴³⁾によれば、大量 mo-

phine 麻酔に伴う問題として、1) 不完全な麻酔。2) 輸血、輸液量が増える。3) 抗利尿作用。4) N_2O との併用による心血管の抑制、などがあり、fentanyl 麻酔はこれらの問題を解決するとしている。

Fentanyl の心筋収縮力に与える影響は、ラット摘出心筋において $10^{-4}M \sim 10^{-3}M$ の fentanyl は dose-dependent な収縮力の低下をもたらすといわれている⁴⁴⁾。しかし、右心バイパス下のイヌで fentanyl 0.1~0.2mg/kg の投与は心収縮力に影響を与えず⁴⁵⁾、曾根ら⁴⁶⁾の研究でもイヌにおいて fentanyl 0.005mg/kg の投与は左室内圧の V_{max} にほとんど影響を与えていない。また、イヌにおいて大量 fentanyl (0.03~0.16mg/kg) は動脈圧を低下させるが心拍出量、左室収縮力には変化がなく、末梢血管抵抗の低下が認められている⁴⁷⁾。このように報告者により多少の相異はあるが fentanyl は morphine 同様、ほとんど心筋収縮力に影響を与えないものと考えられる。そのうえ fentanyl の大量投与では動脈圧の低下は軽度であり、心拍出量には影響を与えない⁴³⁾。

冠血流はイヌにおいて droperidol と fentanyl の併用 (thalamonal 0.15~0.3ml/kg) はほとんど影響を与えない⁴⁸⁾。実験的心筋虚血犬では fentanyl 0.025mg/kg の前投与は心筋虚血に伴う心拍数の加増を抑制し、乳酸、無機燐の遊離の減少が認められている⁴⁹⁾。同様の実験において fentanyl が心筋虚血部からの K^+ と H^+ の遊離を抑制するとの報告もある⁵⁰⁾。いずれも fentanyl 投与による心拍数の低下が虚血心筋のエネルギー需要の低下の大きな因子と考えられる。しかし、ブタでの Merin ら⁵¹⁾の実験では大量 fentanyl (0.05 mg/kg + 0.1 mg/kg/時) と halothane (0.52%) は実験的冠動脈狭窄を作り出す前の血行動態は著明に異なるが、冠動脈狭窄後の心筋の代謝機能は両薬剤間に差がみられず、fentanyl の大量投与が halothane 麻酔より優れているとはいいがたいとしている。冠動脈疾患をもつ患者においても fentanyl 0.01mg/kg では心筋の酸素需給バランスは保たれているが、0.1mg/kg では冠血流量が10%減少し心筋での乳酸産生が増加したという報告もある⁵²⁾。このように、冠動脈疾患をもつ患者の麻酔として fentanyl が他の麻酔薬よりも優れていると速断できず、今後の検討が

望まれる。

Fentanyl の心拍数に及ぼす影響は morphine とほぼ同じと考えられる。このことは morphine がもつ徐脈作用の一部が迷走神経刺激作用であるのと同様、イヌにおける両側迷走神経の遮断が fentanyl の徐脈反応を10%以内に抑える⁵³⁾。また、摘出家兎右房における電気刺激による頻脈反応を大量の fentanyl および morphine は抑制し、この作用は交感神経節後終末からの noradrenaline の遊離の抑制によるとしている⁵⁴⁾。

5. Pentazocine

Pentazocine は非麻薬性鎮痛薬であり、fentanyl の代用として本邦においては麻酔薬として広く用いられている。

Pentazocine の心筋収縮力に及ぼす影響は、イヌの摘出心筋において臨床使用濃度で著明な収縮力の抑制が認められている⁵⁵⁾。しかし、Langendorf preparation 下のイヌでは冠動脈への pentazocine 0.1mg の投与は心収縮力を促進させるが、1mgでは抑制される⁵⁶⁾。ヒトにおいては意識下での pentazocine の投与は動脈圧、心拍数を上昇させるが、麻酔下ではそのような上昇作用は少ない。ヒトにおける pentazocine の動脈圧上昇機構に関しては、 N_2O-O_2 麻酔下では上昇がみられないこと、また交感神経の遮断が pentazocine の末梢血管収縮に拮抗することなどより、一過性の動脈圧低下に対する代償機構とともに、中枢性交感神経刺激による末梢血管抵抗の増大によると考えられている⁵⁷⁾。

冠血流に対する影響では、イヌにおいて pentazocine, droperidol の併用は冠血流を低下させ、心筋酸素摂取率も上昇させる⁵⁸⁾。心筋梗塞時の胸痛に対し、morphine の代用として pentazocine を用いるか否かに関しては、急性心筋梗塞時 pentazocine 60mg の投与は morphine に比較して体、肺動脈圧の上昇と左室充満圧の上昇、体血管抵抗の増大、駆出率の減少がみられ、左室前負荷、後負荷の増大は心筋酸素消費量をさらに増大させるため心不全を伴う場合は禁忌と考えられている⁵⁹⁾。

6. Droperidol

Droperidol は強力な鎮静薬として fentanyl との併用による NLA 麻酔や、他の鎮痛薬との併用

など麻酔科領域で広く用いられている。

Droperidolの心機能への影響はイヌ摘出心筋においてはほとんど認められていないが⁵⁵⁾、右心バイパス下のイヌに droperidol 1mg/kg の投与は左室拡張終期圧の上昇と左室圧の dp/dt Max の低下が報告されている⁴⁵⁾。ヒトにおいては人工心肺下での droperidol の投与や大動脈造影下での動脈内投与は投与直後からの一過性の動脈圧の低下認められることより⁶⁰⁾、droperidol には末梢血管拡張作用があるものと考えられている。この作用は摘出静脈に対する検討から droperidol の α -遮断作用によると考えられている⁶¹⁾。

Droperidol にはこのような α -遮断作用があるにもかかわらず pheochromocytoma を有する患者においては時に droperidol の投与が高血圧をもたらすことがあり、その作用機序として droperidol が、1) 中枢性に交感神経を刺激する。2) 腫瘍または交感神経終末からカテコールアミンの遊離を促す。3) 動脈圧低下に対する feed back 機構。4) 交感神経終末でのカテコールアミンの取り込みを阻害する、などが考えられている⁶²⁾。Hyattらはイヌの摘出大伏在静脈での実験において droperidol が交感神経の presynaptic ではなく postsynaptic に拮抗するが、それ以上に交感神経終末の storage vesicle からのカテコールアミンの遊離を促す機序があることより、この作用が pheochromocytoma 時の昇圧機構であると述べている。

Haloperidol が dopamine の腎および内臓血管拡張作用を抑制することより⁶⁴⁾、droperidol にも同様の作用があると推定され、いろいろの実験が行われている。イヌにおいて dopamine 2 μ g/kg/分の投与は有効腎血漿流量を増加させるが、droperidol 0.2mg/kg の投与はその作用を一部抑制する⁶⁵⁾。しかし、ヒトにおいて dopamine 20/ μ g/kg/分の投与に対する droperidol 0.1mg/kg の投与は拮抗作用を示さず⁶⁶⁾、逆に Goto ら⁶⁷⁾は Na, 無機燐, 尿量を調べたとき、dopamine の効果は droperidol の投与で増強したとしている。

Droperidol の心拍数に与える影響は fentanyl との併用の場合、fentanyl の徐脈作用に拮抗することから atropine 様の作用があると考えられ

ている⁶⁸⁾。Droperidol の抗不整脈作用としてネコの halothane-adrenaline による心室性不整脈と冠動脈閉塞による心室細動を⁶⁹⁾、またイヌのジギタリス中毒による心室頻脈を抑制する作用がある²⁰⁾と報告されている。このような作用は droperidol の心室内伝導における有効不応期の延長効果⁶⁹⁾によると考えられる。

7. Diazepam

Diazepam は麻酔において diazepam-ketamine, diazepam-pentazocine, diazepam-morphine などいろいろな形の併用薬として麻酔中用いられている。

Diazepam は日常使用量ではほとんど循環系に影響を与えないものと考えられ、イヌにおいては、2.5mg/kg の大量低与でも動脈圧、心拍数は変化を示さず、左室 dp/dt Max は 1.0mg/kg 以上で低下したが、冠血流量には影響を与えない⁷⁰⁾。ヒトにおいても冠動脈疾患の有無に関係なく、diazepam 5~8.5mg の投与は動脈圧を軽度到低下させ、左室拡張終期圧も低下させるが、冠血流量には影響を与えない⁷¹⁾。

Diazepam は抗不整脈作用をもっている。イヌにおいて diazepam の前処置は心室性期外収縮を引き起こすに必要な刺激電流量を増大させ、また lidocaine との併用は lidocaine の効果を増強させる⁷²⁾。

8. Althesine

Althesine は lcc 中に alphaxalone 9mg と alphadolone acetate 3mg を含み、溶解剤として 20% cremophol EL を用いたステロイド系麻酔薬である。

Althesine は CD マウスにおいて表 1 に示すごとく、他の静脈麻酔薬に比較して必要麻酔量 (AD50) と致死量 (LD50) の比が 30.6倍と著しく大きく、安全域の広い静脈内麻酔薬と考えられている⁷³⁾。

表 1. 静脈内麻酔薬の麻酔必要量と致死量の関係⁷³⁾

Anesthetic agent	AD50 (mg/kg)	LD50 (mg/kg)	Therapeutic index (LD50/AD50)
althesine	1.79	54.7	30.6
thiopental	13.2	90.5	6.9
ketamine	12.7	108.3	8.5

(注) 雄 CD マウスによる。

麻酔の導入薬として用いる時, althesine 0.05 ml/kg は thiopental 5mg/kg と血行動態的にはほとんど差がないが, althesine の方が動脈圧の回復が遅れる⁷⁴⁾. Althesine は thiopental と同様に収縮力を抑制するがその程度は thiopental より弱く, 動脈圧の低下は末梢血管拡張作用による⁷⁵⁾.

Althesine の抗不整脈作用としてはネコにおける adrenaline 投与による房室結節性期外収縮を althesine が減少させ, halothane-adrenaline による不整脈を増強させないことが報告されている⁷⁶⁾.

Althesine 投与の問題のひとつに有害反応 (adverse reaction) がある. Clarke ら⁷⁷⁾ の althesine, thiopental, epontol における100例の症例報告の詳細な分析により, 86例が上記3種の麻酔薬による有害反応と考えられ, そのうち70例は althesine が関係していると述べている. 有害反応としては皮膚の発赤, 気管支痙攣, 動脈圧の著明な低下などがある. ブタにおける有害反応実験モデルでは cremophol を含む麻酔薬は2週間以内の間隔で繰り返し投与すると有害反応を引き起こしやすく, ブタの場合には人間の場合と異なり動脈圧の上昇となってあらわれる⁷⁸⁾. ヒトにおける有害反応の発生率は althesine で 11,000~19,000 に1例程度と考えられている⁷⁷⁾.

ま と め

静脈内麻酔薬および麻酔のために使われる鎮痛, 鎮静薬の体循環に及ぼす影響について概説した. ここに述べた変化の多くは1回静注法によるものであり, 持続投与における影響については言及していない. 1回静注法では投与薬の急激な血中濃度の上昇を伴いこのため一定した麻酔深度をうることは困難である. 吸入麻酔薬では MAC の概念のもとに同一の麻酔深度での吸入麻酔薬の血行動態に与える影響を比較したが, 静脈内麻酔薬の1回静注法では麻酔深度が一定しないため, その比較は必ずしも容易ではない. 近年, ketamine や althesine の持続投与麻酔がしばしば行われており, この場合には一定の注入速度で一定の血中濃度がえられ麻酔深度は安定する. Prys-Roberts⁷⁹⁾ は静脈内麻酔薬の持続投与における外科的刺激に反応を示さない最少注入速度 (minimum in-

fusion rate, MIR) を1MIR とし, 吸入麻酔薬の1MACと等しいと仮定し, その血行動態に与える影響を比較している. 今後, このような同一麻酔深度での静脈内麻酔薬間の, また吸入麻酔薬との比較が行われるものと考えられる.

文 献

- 1) 上松 治孝, 山本 道雄: 体循環と吸入麻酔薬——心臓への影響を中心に——. 循環制御 3: 448~457, 1982.
- 2) Dundee, J.W., Clarke, R.S.J.: Non-inhalational anaesthesia. Grey, T.C., Nunn, J.F., Utting, J.E.: General Anaesthesia. Butterworths, London, 217~256, 1980.
- 3) Wisberg, K., Saphthavichakal, S., Skovsted, P.: The effects of propanidol on arterial pressure pulse rate preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes in the cat. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 24: 505~513, 1977.
- 4) 肥川 義雄: 動物実験のコントロールに関する考察——各麻酔下でのイヌの循環状態を指標にして——. 循環制御 2: 233~239, 1981.
- 5) Lokhandwala, M.F., Cavero, I., Buckley, J.P., Jandhyala, B.S.: Influence of pentobarbital anaesthesia on the effects of certain autonomic blocking agents on heart rate. *European J. Pharmac.* 24: 274~277, 1973.
- 6) Chiba, S., Nakazhima, T.: Effect of sodium pentobarbital on the S.A. nodal activity of the dog heart *in vivo*. *Tohoku. J. Exp. Med.* 106: 381~385, 1972.
- 7) Morrow, D.H.: Anesthesia and digitalis toxicity. VI. Effect of barbiturates and halothane in digoxin toxicity. *Anesth. Analg.* 49: 305~309, 1970.
- 8) Goody, J.M., Dinic, A.R., Tavakoli, M., Corssen, G.: A physiologic analysis of cardiopulmonary responses to ketamine anesthesia in noncardiac patients. *Anesth. Analg.* 56: 813~816, 1977.
- 9) Dowdy, E.G., Kaya, K.: Studies of the mechanism of cardiovascular responses to CI-581. *Anesthesiology* 29: 931~943, 1968.
- 10) Urthaler, F., Walker, A.A., James, T.N.: Comparison of the inotropic action of morphine and ketamine studied in canine cardiac muscle. *J. Thorac. Cardiovas. Surg.* 72: 142~149, 1976.
- 11) Slogoff, S., Aleen, G.W.: The role of baroreceptors in the cardiovascular responses to ketamine. *Anesth. Analg.* 53: 704~707, 1974.
- 12) Traber, D.L., Wilson, R.D., Priano, L.L.: Blockade of the hypertensive response to ketamine. *Anesth. Analg.* 49: 420~426, 1970.
- 13) Traber, D.L., Wilson, R.D., Priano, L.L.: The effect of beta-adrenergic blockade on the cardiopul-

- monary response to ketamine. *Anesth. Analg.* **50**: 737~742, 1971.
- 14) Traber, D.L., Wilson, R.D., Priano, L.L. : The effect of alpha-adrenergic blockade on the cardiopulmonary response to ketamine. *Anesth. Analg.* **50** : 737~742, 1971.
 - 15) Ivanokovich, A.D., Miletich, D.J., Reimann, C., Albrecht, R.F., Zafed, B. : Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats. *Anesth. Analg.* **53** : 924~933, 1974.
 - 16) Chodoff, P. : Evidence for central adrenergic action of ketamine. *Anesth. Analg.* **51** : 247~250, 1972.
 - 17) Bidwai, A.V., Stanley, T.H., Graves, C.L., Kawamura, R., Sentker, C.R. : The effect of ketamine on cardiovascular dynamics during halothane and enflurane anesthesia. *Anesth. Analg.* **54** : 588~592, 1975.
 - 18) Tanaka, K., Pettinger, W.A., Goth, A. : Renin release and ketamine induced cardiovascular stimulation in the rat. *Fed. Proc.* **32** : 766, 1973.
 - 19) Miller, E.D., Bailey, D.R., Kaplan, J.A., Rogers, P.W. : The effect of ketamine on the renin-angiotensin system. *Anesthesiology*. **42** : 503~505, 1975.
 - 20) Ivanokovich, A.D., El-Etr, A.A., Janeczko, G.F., Maronic, J.P. : The effect of ketamine and of Innovar® anesthesia on digitalis tolerance in dogs. *Anesth. Analg.* **54** : 106~111, 1975.
 - 21) Longnecker, D.E., Sturgill, B.C. : Influence of anesthetic agent on survival following hemorrhage. *Anesthesiology* **45** : 516~521, 1976.
 - 22) Weiskopf, R.B., Tounsley, M.I., Riordan, K.K., Chadwick, K., Baysinger, M., Mahione, E. : Comparison of cardiopulmonary responses to graded hemorrhage during enflurane halothane isoflurane and ketamine anesthesia. *Anesth. Analg.* **60** : 481~491, 1981.
 - 23) Wong, D.H., and Jenkins, L.C. : The cardiovascular effects of ketamine in hypotensive status. *Can. Anesth. Soc. J.* **22** : 339~348, 1975.
 - 24) White, P.F., Way, W.L., Trevor, A.J. : Ketamine—its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* **56** : 119~136, 1982.
 - 25) Dhadphale, P.R., Jackson, A.P.F., Alseni, S. : Comparison of anesthesia with diazepam and ketamine vs. morphine in patients undergoing heart-valve replacement. *Anesthesiology* **51** : 200~203, 1979.
 - 26) Krishna, G., Paradise, R.R. : Effect of morphine on isolated human atrial muscle. *Anesthesiology* **40** : 147~151, 1974.
 - 27) 野崎洋文, 美濃口洋一, 黄宗人, 奥秋 晟 : Morphine, および pectidine の心機能に及ぼす影響. 麻酔 **29** : 1470~1475, 1980.
 - 28) Lappas, D.G., Geha, D., Fisher, J.E., Laver, M.B., Lowenstein, E. : Filling pressures of the heart and pulmonary circulation of the patient with coronary-artery disease after large intravenous dose of morphine. *Anesthesiology* **42** : 153~159, 1975.
 - 29) Zelis, R., Mansour, E.J., Capone, R.J., Mason, D.T. : The cardiovascular effect of morphine: The peripheral capacitance and resistance vessels in human subject. *Clin. Invest.* **54** : 1247~1258, 1974.
 - 30) Samuel, I.U., Unni, V.K.N., Dundee, J.W. : Peripheral vascular effects of morphine in patient without pre-existing cardiac disease. *Br. J. Anaesth.* **49** : 935~939, 1977.
 - 31) Rosow, C.E., Moss, J., Philbin, D.M., Savarese, J.J. : Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* **56** : 93~96, 1982.
 - 32) Philbin, D.M., Moss, J., AKins, C.W., Rosow, C.E., Kono, K., Schnider, R.C., Verlee, T.R., Savarese, J.J. : The use of H₁ and H₂ histamine antagonists with morphine anaesthesia: a double blind study. *Anesthesiology* **55** : 292~296, 1981.
 - 33) Vatner, S.F., Marsh, J.D., Swain, J.A. : The effects of morphine on coronary and left ventricular dynamics in conscious dogs. *J.Clin. Invest.* **55** : 207~217, 1975.
 - 34) Leaman, D.M., Nellis, S.H., Zelis, R., Field, J.M. : Effects of morphine sulfate on human coronary blood flow. *Amer. J. Cardiol.* **41**:324~326, 1978.
 - 35) Sethna, D.H., Moffit, E.A., Gray, R.J., Bussel, J., Raymond, M., Conklin, C., Shell, W.E., Matloff, J.M. : Cardiovascular effects of morphine in patients with coronary arterial disease. *Anesth. Analg.* **61** : 109~114, 1982.
 - 36) Theroux, P., Ross, J., Franklin, D., Kemper, W.S., Sasayama, S. : Regional myocardial function in the conscious dog during acute coronary occlusion and response to morphine, propranolol, nitroglycerin and lidocaine. *Circulation* **53** : 302~314, 1976.
 - 37) 古谷幸雄, 田中 聡, 横山修子, 長柄光子, 大江容子, 藤田昌雄 : 虚血心の心筋組織血流量に及ぼすモルヒネ麻酔およびタラモナール麻酔の影響. 麻酔 **31** : 145~152, 1982.
 - 38) Kistner, J.R., Miller, E.D., Lake, C.L., Ross, W.T. : Indices of myocardial oxygenation during coronary-artery revascularization in man with morphine versus halothane anesthesia. *Anesthesiology* **50** : 324~330, 1979.
 - 39) Marta, J.A., Davis, H.S., Eisel, J.H. : Vagomimetic effects of morphine and Innovar in man. *Anesth. Analg.* **52** : 817~821, 1973.
 - 40) Chiba, S. : Effect of morphine on the S.A. node of the dog. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **206** : 129~134, 1973.
 - 41) Fennessy, M.R., Rathray, J.F. : Cardiovascular effects of intravenous morphine in the anesthetized rat. *Eur. J. Pharmacol.* **14** : 1~8, 1971.
 - 42) Pratala, M.G., Pritilas, V. : Anesthetic agents and cardiac electromechanical activity. *Anesthesiology* **49** : 338~369, 1980.

- 43) Stanley, T.H., Webster, L.R. : Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. *Anesth. Analg.* **57** : 411~416, 1978.
- 44) Goldberg, A.H., Padgett, C.H. : Comparative effects of morphine and fentanyl on isolated heart muscle. *Anesth. Analg.* **48** : 978~982, 1968.
- 45) Ostheimer, G.W., Shanahan, E.A., Gyton, R.A., Daggett, W.M., Lowenstein, E. : Effects of fentanyl and droperidol on canine left ventricular performance. *Anesthesiology* **42** : 288~291, 1975.
- 46) 曾根健之, 村上典之, 粕合由子, 上松治孝, 山本道雄 : フェンタニール および ペンタゾシンの循環動態に及ぼす影響. 岐阜医紀 **27** : 156~165, 1979.
- 47) Freye, E. : Cardiovascular effects of high dosages of fentanyl meperidine and naloxane in dog. *Anesth. Analg.* **53** : 40~47, 1974.
- 48) 遊佐津根雄, 岩月賢一 : Thalamonal®の冠循環動態及び心効率に及ぼす影響. 麻酔 **20** : 377~381, 1971.
- 49) Van der Vusse, G.J., Van Belle, H., Van Gerver, W., Kruger, R., Reneman, R.S. : Acute effect of fentanyl on hemodynamics and myocardial carbohydrate utilization and phosphate release during ischemia. *Br. J. Anaesth.* **51** : 927~935, 1979.
- 50) Van der Vusse, G.J., Coumans, W.A., Kruger, R., Verlasn, C., Reneman, R.S. : Effect of fentanyl on myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism and oxygen utilization during experimental ischemia. *Anesth. Analg.* **59** : 644~654, 1980.
- 51) Merin, R.G., Verdouw, P.D., de Jong, J.W. : Myocardial functional and metabolic responses to ischemia in swine during halothane and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* **56** : 84~92, 1982.
- 52) Sonntag, H., Larsen, R., Hilfiker, O., Kettler, D., Brockschneider, B. : Myocardial blood flow and oxygen consumption during high-dose fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* **56** : 417~422, 1982.
- 53) Reitan, J.A., Stenger, K.B., Wymore, M.L., Martucci, R.W. : Central vagal control of fentanyl-induced bradycardia during halothane anesthesia. *Anesth. Analg.* **57** : 31~36, 1978.
- 54) Hatano, Y., Toda, N. : Influence of fentanyl on the chronotropic responses of isolated rabbit atria to cholinergic and adrenergic stimulation. *Japan. J. Pharmacol.* **28** : 105~114, 1978.
- 55) 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.
- 56) 伊佐二久, 山本英介, 境 正宣, 青木範充, 尾崎建, 森岡 亨 : Pentazocine の心臓直接作用及び脳脊髄に及ぼす影響について. 麻酔 **20** : 433~438, 1971.
- 57) 後藤俱子, 済藤裕子, 加納龍彦, 森岡 亨 : ヒトにおける pentazocine の血圧上昇機構. 麻酔 **27** : 239~245, 1978.
- 58) 遊佐津根雄, 岩月賢一 : Modified NLAの冠循環動態および心効率に及ぼす影響. 麻酔 **23** : 869~873, 1974.
- 59) Lee, G., DeMarina, A.N., Amsterdam, E.A., Realyvasquez, F., Angel, J., Morrison, S., Mason, D.T. : Comparative effects of morphine meperidine and pentazocine on cardiocirculatory dynamics in patients with acute myocardial infarction. *Amer. J. Med.* **60** : 949~955, 1976.
- 60) Whitwam, J.G., Russell, W.J. : The acute cardiovascular changes and adrenergic blockade by droperidol in man. *Br. J. Anaesth.* **43** : 581~591, 1971.
- 61) Muldoon, S.M., Jussen, W.J., Verbeucen, T.J., Vanhoutte, P.M. : Alpha-adrenergic blocking properties of droperidol on isolated blood vessels of the dog. *Br. J. Anaesth.* **49** : 211~216, 1977.
- 62) Sumikawa, K., Amakata, Y. : The pressor effect of droperidol on a patient with phenochromocytoma. *Anesthesiology* **46** : 359~361, 1977.
- 63) Hyatt, M., Muldoon, S. M., Rorie, D.K. : Droperidol, a selective antagonist of postsynaptic α -adrenoceptors in the canine saphenous vein. *Anesthesiology* **53** : 281~286, 1980.
- 64) Yeh, B.K., Goldberg, L.I. : Attenuation of dopamine renal and mesenteric vasodilation by haloperidol. : Evidence for a specific dopamine receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **168** : 303~309, 1969.
- 65) Bradshaw, E.G., Pleuvry, B.J., Sharma, H.L. : Effect of droperidol on dopamine-induced increase in effective renal plasma flow in dogs. *Br. J. Anaesth.* **52** : 879~883, 1980.
- 66) Birch, A.A., Boyce, W.H. : Effects of droperidol-dopamine interaction on renal blood flow in man. *Anesthesiology* **47** : 70~71, 1977.
- 67) Goto, F., Fuzita, T., Fuse, Y. : Attenuation of the diuretic effect of dopamine by droperidol in man and dogs. *Br. J. Anaesth.* **51** : 107~112, 1979.
- 68) Parmentier, P., Dagnelie, P. : Has a droperidol an atropinic effect? *Br. J. Anaesth.* **51** : 775~778, 1979.
- 69) Bertolo, L., Novakovic, I., Penna, M. : Antiarrhythmic effects of droperidol. *Anesthesiology* **37** : 529~535, 1972.
- 70) Jones, D.J., Stehling, L.C., Zauder, H.L. : Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog. *Anesthesiology* **51** : 430~434, 1979.
- 71) Cote, P., Guent, P., Bourassa, M.G. : Systemic and coronary hemodynamic effect of diazepam in patients with normal and diseased coronary arteries. *Circulation* **50** : 1210~1216, 1974.
- 72) Dunbar, R.W., Boettner, R.B., Haley, J.V., Hall, V.E., Morrow, D.H. : The effect of diazepam on the antiarrhythmic response to lidocaine. *Anesth. Analg.* **50** : 685~692, 1974.
- 73) Child, K.J., Currie, J.P., Davis, B., Dodds,

- M.G., Pearce, D.R., Twissell, D.J. : The pharmacological properties in animals of CT1341—a new steroid anaesthetic agent. *Br. J. Anaesth.* **43** : 2~13, 1971.
- 74) Savage, T.M., Foley, F.I., Ross, L., Maxwell, M.P. : A comparison of the cardio respiratory effects during induction of anaesthesia of althesine with thiopentone and methohexitone. *Postgraduate Med. J.* (suppl.) **48** : 66~72, 1972.
- 75) Gordh, T. : The effect of althesine on the heart in situ in the cat. *Postgraduate Med. J.* (suppl.) **48** : 31~33, 1972.
- 76) Dodds, M.G., Twissell, D.J. : Effect of althesine (CT1341) on circulatory responses to adrenaline and on halothane-adrenaline cardiac dysrhythmias in the cat. *Postgraduate Med. J.* (suppl.) **48** : 17~23, 1972.
- 77) Clarke, R.S.J., Dundee, J.W., Garret, R.T., McAdele, G.K., Sutton, J.A. : Adverse reactions to intravenous anaesthetics. : A survey of 100 reports. *Br. J. Anaesth.* **47** : 575~585, 1975.
- 78) Glen, J. B., Davies, G.E., Thomson, D.S., Scarth, S.C., Thompson, A.V. : An animal model for the investigation of adverse responses to IV anaesthetic agents and their solvents. *Br. J. Anaesth.* **51** : 819~827, 1979.
- 79) Prys-Roberts, C. : Cardiovascular effects of continuous intravenous anaesthesia compared with those of inhalational anaesthesia. *Acta anaesth. Scand.* (suppl.) **75** : 10~17, 1982.