

原 著

Enflurane/N₂O 麻酔における各種交感神経作動薬
の心機能, 心筋酸素需給バランスに及ぼす影響

仲田 房蔵* 劔物 修* 田中 亮*

要 旨

Enflurane/N₂O (GOE) と各種交感神経作動薬の相互作用について, 心収縮時相 (STI) を計測し PEP/LVET 比を心機能の指標とし, STI と血圧測定から DPTI/TTI 比を算出し, 心筋酸素需給バランスの指標として比較検討した. ASA-I に相当する手術予定患者43名を GOE で緩速導入後, methoxamine 2mg, ephedrine 10mg, Effortil 2mg, Carnigen 1ml, dobutamine 5 μ g/kg/min を投与し, GOEのもとでのこれらの薬物の影響を検索した. GOEによる心機能の抑制は methoxamine T は改善されず, ephedrine, Effortil ではその改善は不十分であり, Carnigen, dobutamine で改善された. 心筋酸素需給バランスはいずれの場合にも保持された. 非観血的方法による PEP/LVET 比, DPTI/TTI 比の観察は, 麻酔中の心循環系の管理のうえに有用と考えられた.

はじめに

非観血的方法による心収縮時相 (systolic time intervals: STI) の測定から求められる前駆出時期 (pre-ejection period: PEP) と左室駆出時間 (left ventricular ejection time: LVET) の比, PEP/LVET 比が心機能の指標として有用であることが心臓病学, 臨床薬理学の分野で確立されている^{1,2)} 麻酔科領域でも応用され, 麻酔薬の心機能に及ぼす影響が検討されている^{3,4)}. STI と血圧の測定

から得られる DPTI (diastolic pressure time index) と TTI (tension time index) の比, DPTI/TTI 比は心筋の酸素需給バランスの指標として臨床的に評価されている^{5,6)}, 吸入麻酔薬と各種交感神経作動薬との相互作用を PEP/LVET の評価からの検討は報告してきたが^{7,8)}, 心機能と心筋酸素需給バランスとの両面からの検討はまだ行われていない. そこで, 今回は PEP/LVET を心機能の, DPTI/TTI を心筋酸素需給バランスの指標としてそれぞれ採用し, enflurane/N₂O 麻酔 (GOE) における各種交感神経作動薬の効果を比較検討した.

1. 対象および方法

対象は北里大学病院中央手術部において麻酔科が管理し, 術前の心肺機能に異常を認めない ASA リスク分類の 1 に相当する手術患者43名である. その内訳は, 男性20名, 女性23名, 平均年齢34歳である. 麻酔前訪問時に研究の目的, 方法を説明し, 患者と受持医の了解を得た. 麻酔前投薬としては meperidine 35mg を1時間前に筋注で投与した. できるだけ安静な状態を保つようにして手術室に収容し, 静脈路を確保後, 血圧測定用マンシュエット, 心電図電極, 心音マイクおよび頸動脈波トランスジューサーを装着した. STI の測定には AVL myocardcheck 970 装置を使用した. 本装置については他誌⁴⁾ に紹介済みであるので, ここでは要点のみを記述する. 本装置は心電図, 心音図, 頸動脈波から得られるアナログシグナルを内

* 北里大学医学部麻酔科

臓のマイクロコンピュータにより自動的に STI の各コンポーネントを計算するものである。3つの波形はブラウン管上に描出されると同時に QS₂, PEP, LVET, PEP/LVET, S₂Q (DT) が表示される。内臓のプリンターによりすべての値がプリントアウトされる。心電図, 心音図, 頸動脈波のいずれかのシグナルに異常がある場合には artifact と表示され, すべてのプロセスは休止する。測定には single mode と periodic mode の2種類があり, 前者では連続した12心拍中の最高値と最小値を除外した残り10心拍での平均値が表示される。後者の場合には single mode での平均値を4心拍ずつずらして連続的に計算する。いずれの mode でも値は記録用紙にプリントアウトされる。PEP, LVET は, Weissler らの心拍数に対する補正式と同様に, 本邦における報告を参考に $PEPI = 0.4 \times HR + PEP$, $LVETI = 1.5 \times HR + LVET$ なる計算式を採用した⁴⁾。DPTI は拡張期血圧, 拡張期時間, 心拍数の積より, TTI は収縮期血圧, 左室駆出時間, 心拍数の積より算出した。

麻酔薬投与後の対照値を測定後, 笑気 4l/分, 酸素 2l/分, enflurane 2% を吸入して緩速導入し, SCC/mg/kg 投与後気管内挿管した。導入30分後に測定を繰り返した。その後対象を6~11名に分け, methoxamine 2mg, ephedrine 10mg, Effortil 2mg, Carnigen 1ml, dobutamine 5 μ g/kg/min の5種類の薬物の静脈内投与の5分後における効果を検討した。気管内挿管後はアネスピレーター (KMA 1000) 使用による機械的調節呼吸とし, 動脈血ガス分析による Paco₂ を正常範囲内に保つように換気量を調節した。研究中の輸液には乳酸加リンゲル液を使用し, 2~3ml/kg/hr にとどめるようにした。成績の統計学的処置は従属するデータの t-検定により行い, P<0.05 を有意とした。

2. 結 果

結果は表にまとめて示した。各群において GOE による変化をみると, 収縮期血圧の低下, PEP の延長, 1/PEP² の減少, PEP/LVET 比の増加がみられ, いずれも推計学的に有意の変化である。心拍数, LVETI には有意の変化は認められない。DPTI/TTI 比は methoxamine, Carnigen 群に

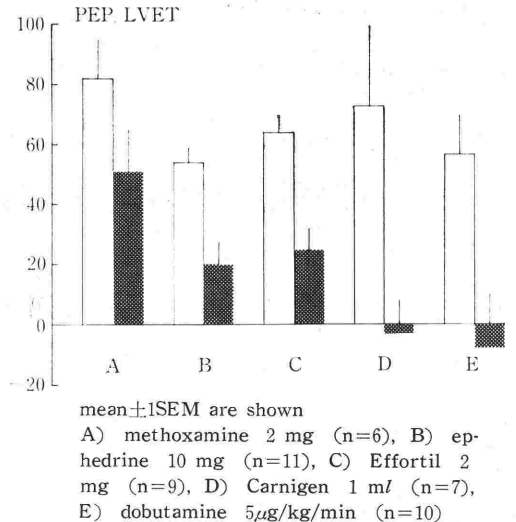


図 1. Mean per cent changes from control of PEP/LVET during GOE and after various sympathomimetic agents

において有意の増加を示すが他の群では変化がない。GOE のもとでの各薬物の投与は収縮期血圧を対照値に回復している。心拍数は methoxamine 群での有意の減少, dobutamine 群では有意の増加がみられるが, 他の群では変化がない。PEPI, 1/PEP² では methoxamine 群を除いた各群で有意の短縮, 減少が認められる。LVETI には有意の変化がみられない。PEP/LVET 比については, methoxamine 群以外では有意の減少がみられる。対照値をゼロとしての変化率で比較したものが図 1 である。Ephedrine, Effortil での PEP/LVET 比の回復は Carnigen, dobutamine のそれに比較

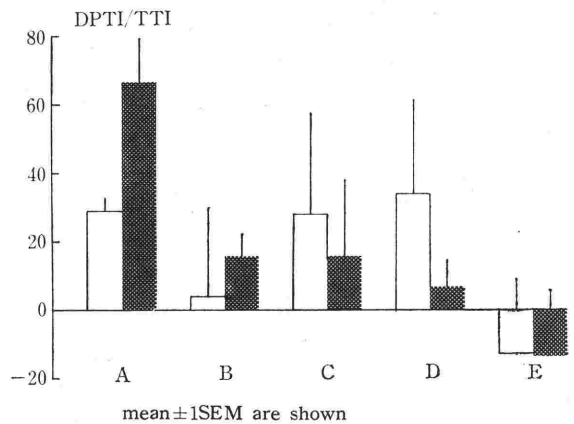


図 2. Mean per cent changes from control of DPTI/TTI during GOE and after administrations of various sympathomimetic agents

して軽度であることが理解される。DPTI/TTI 比は methexamine 群で有意に増加, Carnigen 群では有意の減少がみられ, 他の群では変化がみられない。図2は対照値をゼロとした場合の DPTI/TTI比の変化率で各薬物の効果を比較したものであるが, methoxamine による変化が特徴的である。GOE により増加した DPTI/TTI 比は methoxamine 群で, さらに有意に増加している。他の群では変化がみられない。

3. 考 案

Enflurane ないし enflurane/N₂O (GOE) の循環動態に及ぼす影響を検討した報告は多く, いずれも心循環系に抑制的に働くとされている^{3,9)}。今回の非観血的方法により求めた PEP/LVET 比の増加は心機能の低下を示すものであり, 先の報告^{7,8)}と一致している。GOE による PEP/LVET 比の増加は, LVET には変化がなく, 主として

PEP の延長に基づくものであり, 結果として 1/PEP²の減少を伴うことになる(表1参照)。PEP/LVET比は PEP, LVET に比較して心拍数の影響をあまり受けないし, 観血的に得られる駆出分画(EF)や心筋短縮速度と良く相関するとされ, 心機能のひとつの指標として有用と考えられている^{2,10)}。GOE により有意に増加した PEP/LVET 比は methoxamine では改善されず, ephedrine, Effortil, Carnigen, dobutamine では改善される。通常臨床での経験的使用量で比較すると, ephedrine, Effortilでの改善は Carnigen, dobutamine に比較して不十分であることが認められた。ここで用いた ephedrine 10mg, Effortil 2mg, Carnigen 1ml, dobutamine 5 μ g/kg/min は必ずしも等力価とは決めがたいが, 血圧の回復という点からすれば, 各薬物とも同程度の効果を示している(表1参照)。Ephedrine, Effortil の投与量を増せば PEP/LVET の十分な回復は

表 1. Mean values of HR, SBP, Components of STIs and DPTI/TTI during GOE and after administrations of various sympathomimetic agents

	HR (beats/min)	SBP (mmHg)	PEPI	LVETI	1/PEP ² × 10 ⁶	PEP/LVET	DPTI/TTI
control	89.7 ± 18.5	131.7 ± 24.1	134.8 ± 22.2	403.5 ± 7.2	123.3 ± 25.1	0.37 ± 0.07	0.72 ± 0.18
GOE	79.2 ± 8.4	95.7 ± 15.7*	190.7 ± 20.8*	371.7 ± 7.7	41.6 ± 25.1*	0.67 ± 0.12*	0.93 ± 0.23*
methoxamine (2mg)	65.0 ± 7.7**	120.3 ± 17.2*	179.7 ± 22.5	371.8 ± 5.7	44.7 ± 5.5	0.56 ± 0.09	1.20 ± 0.23**
control	82.7 ± 17.0	126.9 ± 13.2	132.2 ± 12.7	411.7 ± 11.9	104.9 ± 7.3	0.35 ± 0.05	0.77 ± 0.23
GOE	79.5 ± 15.1	100.6 ± 19.3*	182.5 ± 19.4*	386.6 ± 13.4	57.8 ± 14.9*	0.54 ± 0.08*	0.80 ± 0.30
ephedrine (10mg)	81.2 ± 16.2	126.6 ± 11.1**	156.9 ± 23.4**	406.9 ± 15.1	84.0 ± 14.2**	0.42 ± 0.10**	0.89 ± 0.20
control	76.2 ± 15.1	119.7 ± 7.1	122.0 ± 11.9	402.1 ± 5.5	125.3 ± 7.1	0.31 ± 0.05	0.88 ± 0.20
GOE	66.0 ± 10.8	85.6 ± 8.2*	176.6 ± 22.7*	380.9 ± 14.1	46.5 ± 11.7*	0.51 ± 0.11*	1.13 ± 0.27
Effortil (2mg)	66.7 ± 11.4	122.7 ± 10.4**	140.3 ± 21.0**	401.8 ± 8.1	82.7 ± 8.6**	0.39 ± 0.12**	1.02 ± 0.10
control	75.1 ± 9.8	126.9 ± 20.9	125.9 ± 18.9	384.4 ± 13.8	118.2 ± 15.9	0.31 ± 0.06	0.92 ± 0.20
GOE	69.6 ± 9.9	85.1 ± 5.0*	167.1 ± 16.0*	363.1 ± 12.2	52.9 ± 4.0*	0.54 ± 0.08*	1.29 ± 0.37*
Carnigen (1ml)	74.6 ± 11.3	114.3 ± 6.9**	120.3 ± 9.9**	389.7 ± 3.6	125.5 ± 9.2**	0.30 ± 0.01**	0.99 ± 0.22**
control	84.4 ± 15.3	128.6 ± 10.2	137.3 ± 18.9	401.1 ± 10.6	102.9 ± 35.4	0.37 ± 0.04	0.77 ± 0.14
GOE	82.9 ± 6.5	95.6 ± 7.8*	188.5 ± 9.4*	392.4 ± 10.4	41.9 ± 5.7*	0.58 ± 0.04*	0.67 ± 0.16
dobutamine (5g/kg/min)	95.9 ± 11.6**	132.0 ± 12.3**	129.1 ± 12.4**	404.6 ± 27.1	127.3 ± 35.5**	0.34 ± 0.03**	0.66 ± 0.20

mean ± ISEM are shown

* significant difference compared to control value.

** significant difference compared to GOE value.

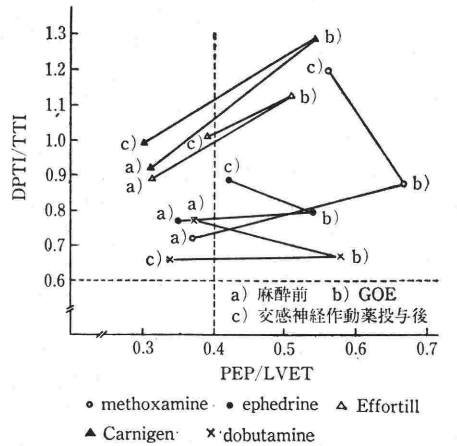
HR=heart rate, SBP=systolic blood pressure, PEPI=pre-ejection period index, LVETI=left ventricular ejection time index, DPTI=diastolic pressure time index, TTI=tension time index

望める可能性はあるが、同時に血圧を不必要に高くする可能性をも秘めている。

DPTI/TTI は EVR (endocardial viability ratio) ともいわれ、心内膜下虚血の程度を推定する目的で Hoffman と Buckberg⁵⁾ により提案された指標である。DPTI/TTI比は、観血的に求められる左室内圧と大動脈圧の2つの曲線の計測から、TTIは左室内圧曲線の収縮期部分の下の面積で、心筋の酸素需要面を表現し、DPTIは大動脈の拡張期の圧曲線と LVEDP とで囲まれた面積であり、酸素供給面を表わすとされている^{5,11)}。

DPTIと冠血流量、TTIと心筋酸素消費量(M $\dot{V}O_2$)の相関も認められており、心筋での酸素需給バランスを表現するものと考えられる^{6,11)}。今回はこの DPTI/TTI 比を非観血的手法により求めたものであり、観血的方法による値とは若干異なることは危惧されるが、他の報告を考慮しても、一応臨床的に応用できる指標と思われる¹²⁾。心筋内層部における虚血が生ずるとする DPTI/TTI 比の critical レベルは0.7~0.8⁸⁾と報告されたが、最近では0.4~0.5と修正されている¹¹⁾。今回の成績では、GOE により DPTI/TTI 比は0.7以上に維持されているし、各薬物の投与によってもこの値が下降していない。GOE および今回用いた薬物は心筋での酸素需給バランスに悪影響を及ぼさなかったといえる。Enflurane の心筋酸素需給バランスに及ぼす影響をイヌの心臓で検討した成績でも、enflurane は影響を与えないとされている¹³⁾。今回の成績で methoxamine 投与により DPTI/TTI比は有意に増加したことは興味のあるところであろう。これは TTI の減少によるものではなく DPTI の増加によるもので、徐脈に伴い拡張期時間が323msec から464msec へと有意に延長したためと判断される。虚血心筋においては methoxamine は虚血範囲を拡大することが知られている。このことは心筋での酸素需給バランスを悪化させていることを示すものであるが、病的な心臓と麻酔下における健康な心臓との差があることも考慮に入れる必要がある。

図3は PEP/LVET 比を X軸に DPTI/TTI比を Y軸にとり、各薬物群における、a) 麻酔前の対照値、b) GOE 後、c) 薬物投与後、それぞれプロットしたものである。DPTI/TTI比が0.6以



a) control b) during GOE c) after sympathomimetic agents

図3. Relationship of PEP/LVET and DPTI/TTI during GOE and after administrations of various sympathomimetic agents

下の場合を心筋酸素需給バランスが悪いとし、PEP/LVET比が0.4以上を心機能の抑制とすると、いずれの薬物の場合でも心筋酸素需給バランスは良く維持されていることが理解される。いずれの群においても GOE により心機能は抑制され、methoxamine では全く改善されず、ephedrine, Effortil では不十分な改善であることが明らかである。Methoxamine は純粋に交感神経 α -受容体に作用する薬物であり、変力効果は望めないわけである¹⁴⁾。たとえ DPTI/TTI 比が増加するとはいへ、GOE 時の心機能の抑制には不適当な薬物といえる⁸⁾。Ephedrine, Effortilは α -作用と β -作用を共有する薬物とされているが、今回の成績からも明らかなように、 α -作用がより優位であると判断される。Carnigen の作用はすでに報告したように、含まれる suprifen の作用が主であり、 α -作用と β -作用を有するが β -作用が優位な薬物と考えられる¹⁵⁾。Dobutamine は心臓に選択的に作用する交感神経 β_1 刺激薬であり、強力な正の変力効果により左室機能を改善するために、心不全やショック時の低心拍出量状態に使用されている¹⁶⁾。Dobutamine は dopamine に比較して変時効果は軽度とされている、最近の報告¹¹⁾によれば、dobutamine による心拍出量の増加は1回拍出量の増加に基づくよりも心拍数の増加により、しかも心筋の酸素需給バランスは乱さ

ないとされている¹⁸⁾。今回の成績でも心拍数は有意に増加しているが、これは投与量にも関係すると思われる、5 μg/kg/min 以下の投与量でも PEP/LVET 比の改善は期待されるし、しかも心拍数はそれほど増加しなかったことも十分推測される。いずれにせよ心拍数の増加を伴っても DPTI/TTI 比には変化を及ぼさなかったわけで、心筋の酸素需給バランスは保たれていたと解釈される。

PEP/LVET 比は心機能のみならず前負荷、後負荷の影響も受けるとされているが^{2,4,19)}、今回の成績が示すように、GOE で増加、変力効果のない methoxamine では有意の減少がみられず、交感神経 β-作用を有する他の薬物では程度の差はあっても有意に減少している。このことは PEP/LVET 比が、心機能を反映するひとつの指標としての有用性を示唆する。

近年、リスクの高い症例が増加していることと相まって、麻酔中の心循環系のモニタリングが盛んであり、Swan-Ganz カテーテルなどの使用も普及してきている。これらは貴重な情報を提供してくれることは事実であるが、種々の合併症の報告も散見される²⁰⁾。麻酔中の循環系のモニタリングとして非観血的な方法が、より確立されれば患者にとっても麻酔科医にとっても大きな福音となる^{10,21)}。非観血的に STI の測定と間接的に得られる血圧測定から求められる PEP/LVET 比、DPTI/TTI 比が beat-to-beat に把握することが容易に行われるとすれば、日常の臨床麻酔において麻酔薬あるいは麻酔中に使用される種々の薬物の効果が迅速、的確に判断でき、麻酔中の心循環系の管理がより充実するものと期待される。AVL 装置では PEP/LVET 比の自動的算出が可能であるが、DPTI/TTI 比は算出する必要がある、現在 PEP/LVET 比、DPTI/TTI 比を同時に自動化する装置を検討中である。

結 語

STI を自動的に分析する装置を用いて、血圧の間接的測定とから、PEP/LVET 比、DPTI/TTI 比を求めて GOE における各種交感神経作動薬の効果を比較検討した。GOE による心機能の抑制は methoxamine では改善されず、ephedrine、

Effortil, Carnigen, dobutamine で改善されることが認められた。Ephedrine, Effortil ではその改善は不十分であり、Carnigen, dobutamine の方が GOE により抑制された心機能には有効と判断された。DPTI/TTI 比はいずれの場合にも critical レベルを下まわることはなく、心筋での酸素需給バランスは保持されていた。非観血的方法による PEP/LVET 比、DPTI/TTI 比の観察は、麻酔中に使用される薬物の心循環系に及ぼす効果を知るひとつの手段として有用であるとの示唆を得た。

(本研究の要旨は、第3回日本臨床薬理学会総会「昭和57年11月、浜松市」にて発表した。)

文 献

- 1) Weissler, A. M., Harris, W. S., Schoenfeld, C. D. : Bedside technics for the evaluation of ventricular function in man. *Am. J. Cardiol.* **23** : 577~583, 1969.
- 2) Lewis, R. P., Rittgers, S. E., Forester, W. F., Boudoulas, H. : A critical review of the systolic time intervals. *Circulation* **56** : 146~158, 1977.
- 3) Kaplan, J. A., Miller, E. D., Bailey, D. R. : A comparative study of enflurane and halothane using systolic time intervals. *Anesth. Analg.* **55** : 263~268, 1976.
- 4) 筧物 修 : Non-invasive circulatory monitoring の問題点。循環制御 **1** : 8~23, 1980.
- 5) Hoffman, J. I. E., Buckberg, G. D. : The myocardial supply : demand ratio—a critical review. *Am. J. Cardiol.* **41** : 327~332, 1978.
- 6) 保岡正治 : 診断と治療の方向。心筋虚血と麻酔 (斎藤隆雄編)。克誠堂出版, 1979, p. 71~89.
- 7) 筧物 修, 真弓享久, 一瀬広道, 岩崎 寛, 萩原隆, 青木 充, 高橋長雄 : 吸入麻酔における各種交感神経作動薬の心機能に及ぼす影響——非観血的方法による評価——。麻酔 **27** : 947~953, 1978.
- 8) 筧物 修, 一瀬広道, 真弓享久, 萩原 隆, 岩崎 寛, 青木 充, 高橋長雄 : Halothane/N₂O および enflurane/N₂O 麻酔の PEP, LVET に及ぼす影響。麻酔 **27** : 578~583, 1978.
- 9) Duke, P. C., Morton, M., Trosky, S. : The effect of acute elevation of blood pressure on myocardial performance during enflurane and enflurane with nitrous oxide anaesthesia in man. *Can. Anaesth. Soc. J.* **29** : 130~135, 1982.
- 10) 筧物 修 : 麻酔中のモニタリングのコツ, 循環 (1) ——非観血的モニタリング。臨床麻酔 **7** : 553~561, 1983.

- 11) Hoffman, J. I. E. : Determinants and prediction of transmural myocardial perfusion. *Circulation* **58** : 381~391, 1978.
- 12) Dauchat, P. S., Gravenstein, J. S. : Use of systolic time intervals in the operating room. In : *Systolic Time Intervals*, ed. by List, W. F., Gravenstein, J. S., Spodick, D. H. Springer-Verlag, New York, 1980, p. 49~56.
- 13) Merin, R. G., Kumazawa, T., Luke, N. L. : Enflurane depresses myocardial function, perfusion and metabolism in the dog. *Anesthesiology*. **45** : 501~507, 1976.
- 14) 久保田行男 : メソキサソン. 臨床麻酔 **6** : 1203~1205, 1982.
- 15) 剣物 修, 渡辺 敏, 田中 亮 : Halothane/N₂O 麻酔における Carnigen, Effortil の心機能に及ぼす影響. 臨床麻酔 **3** : 1533~1537, 1979.
- 16) Sonnenblick, E. H., Frishman, W. H., LeJemtel, T. H. : Dobutamine : A new synthetic cardioactive sympathetic amine. *N. Engl. J. Med.* **300** : 17~22, 1979.
- 17) Zimpfer, M., Khosropour, R., Lackner, F. : Effect of dobutamine on cardiac function in man. *Crit. Care Med.* **10** : 367~370, 1982.
- 18) Sethna, D. H., Gray, R. J., Moffitt, E. A., Bussell, J. A., Raymond, M. J., Conklin, C. M., Matloff, J. M. : Dobutamine and oxygen balance in patients following myocardial revascularization. *Anesth. Analg.* **61** : 917~920, 1982.
- 19) Dauchot, P. J., Rasmussen, J. P., Nicholson, D. H., Divers, R. T., Katona, P. G., Zollinger, R. M., Knoke, J. D., Kyo, E. W., Gravenstein, J. S. : On-line systolic time intervals during anesthesia in patients with and without heart disease. *Anesthesiology*. **44** : 472~480, 1976.
- 20) 粗谷由子, 上松治孝 : Swan-Ganz カテーテル. 循環制御 **2** : 393~398, 1981.
- 21) 長野政雄 : 心機能図の臨床. 臨床麻酔 **7** : 853~860, 1983.

Non-invasive assessments of cardiac function and myocardial oxygen balance during enflurane/N₂O anesthesia : Effect of various sympathomimetic agents

Fusazo Nakata Osamu Kemmotsu Ryo Tanaka

Department of Anesthesiology, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Kanagawa 228

Key Words : non-invasive assessment, cardiac function (PEP/LVET), myocardial oxygen balance (DPTI/TTI), enflurane/N₂O anesthesia, sympathomimetic agents.

Non-invasive assessment of cardiac function and myocardial oxygen balance of various sympathomimetic agents, utilizing computerized STIs (systolic time intervals) measurement, were performed during enflurane/N₂O (GOE) anesthesia in 43 good-risk (ASA-1) surgical patients. PEP/LVET (the ratio of pre-ejection period and left ventricular ejection time) as an index of cardiac function and DPTI/TTI (the ratio of diastolic pressure

time index and tension time index) as an index of myocardial oxygen balance were evaluated during GOE anesthesia and following administrations of methoxamine, ephedrine, Effortil, Carnigen and dobutamine. Increased PEP/LVET, means depression of cardiac function, by GOE was improved by all sympathomimetic agents except methoxamine. However, improvements of GOE-depressed cardiac function was not enough with epe-

drine and Effortil. DPTI/TTI was either increased or unchanged during GOE anesthesia.

These data indicate that Carnigen and dobutamine are more effective agents than ephedrine and Effortil for restoration of depressed cardiac performance by GOE anesthesia

and that myocardial oxygen balance based on DPTI/TTI is well maintained with improvement of cardiac function by β -stimulation of sympathomimetic agents during GOE anesthesia.