

特集

麻酔と不整脈

澄川 耕二*

麻酔と不整脈を論じる場合、麻酔に関連して発生する不整脈を問題にする場合と、特定の不整脈を有する患者の麻酔管理を問題にする場合がある。後者については他の総説^{1~3)}に委ねることとし、本稿では麻酔に特異的な原因を有する不整脈を対象とし、その実態と発生機序および処置について最近の知見を述べたい。

1. 麻酔中の不整脈発生頻度

統計により大きな差があるが、Vanik ら⁴⁾は5013例の麻酔中17.9%に不整脈をみている。Hur ら⁵⁾は患者の術前状態と麻酔中の不整脈の関連を調べた(表1)。これでは気管内挿管に伴う不整脈は除外してある。全体の発生頻度は11%であったが、ASA のリスク分類と相関し、クラス1では6.4%にすぎないが、クラス4では28%にみられた。高齢者では発生頻度が高く、12-60才の7.4%に対し、60才以上では22.6%であった。麻酔時間が長くなると頻度も増し、45分以内の8.3%に対し、3時間以上では17.7%であった。気管内挿管は強い不整脈誘発因子であるが、一般症例での発生頻度は1.5-15%^{2,5)}とみられる。

2. 麻酔に関連した不整脈

1) 炭化水素麻酔薬の心筋カテコールアミン感作用

炭化水素麻酔薬は外因性および内因性カテコールアミンの不整脈誘発作用を著しく増強する。これは心筋感作用として理解されており、その程度は麻酔薬により異なるが、エピネフリンの不整脈誘発血漿濃度で定量的に比較できる^{6,7)}(表2)。

現在使用中あるいは治験中の炭化水素麻酔薬はいずれもこの作用を有するが、ハロセンの作用が特に強い。ハロセン麻酔下でエピネフリンの血漿レベルと発生する不整脈の種類には一定の傾向があり、低レベルではまず上室性不整脈がみられ、レベルが増すにつれて心室性不整脈となり、しまいには心室細動が発生する⁸⁾(表3)。

a) 機序

麻酔薬自体の心に対する電気生理学的効果は組織、器官、生体の各レベルで検討されてきた。ハロセン、エンフルレン、イソフルレンは、いずれも臨床濃度で洞房結節の活動電位の第4相と0相

表1 ASA リスク分類と麻酔中の不整脈発生頻度(挿管時の不整脈を除く)

リスク分類	症例数	頻度 (%)
クラス1	326	6.4
クラス2	396	9.9
クラス3	157	20.4
クラス4	25	28.0
総計	904	11.0

(Hur & Gravenstein, 1979)⁵⁾

表2 各種麻酔下のイヌにおけるエピネフリンの不整脈誘発血漿濃度

麻酔	血漿濃度 (ng/ml)
サイオペンタール+ハロセン	39±3
ハロセン	48±6
エンフルレン	101±25
サイオペンタール+セボフルレン	107±15
セボフルレン	175±28
イソフルレン	207±31
ペントバルビタール	297±30

(Sumikawa et al, 1983⁶⁾; Hayashi et al, 1988)⁷⁾

*大阪大学医学部麻酔科

表3 ハロセン麻酔中のイヌにおけるエピネフリン投与量と誘発される不整脈の種類

エピネフリン ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	不整脈
0.60 \pm 0.15	心房性調律
1.43 \pm 0.34	上室性期外収縮
2.52 \pm 0.46	房室解離
3.82 \pm 0.74	心室性期外収縮
3.95 \pm 0.96	心室性二段脈
5.49 \pm 0.34	心室性頻拍

(Atlee, et al, 1982)⁸⁾

の勾配を減少させ⁹⁾、活動電位持続時間を短縮⁹⁾または延長¹⁰⁾させる。このため心拍数は減少する。主に Ca チャンネルに対する直接抑制作用によるとみられる¹¹⁾が、他のイオン電流への作用も示唆されている⁹⁾。この抑制作用はアトロピンで拮抗されず、交感神経作動薬でも完全には回復できない¹⁰⁾。房室結節とヒスプルキンエの伝導時間もこれらの麻酔薬により延長するが、その影響は洞房結節よりも弱い¹²⁾。心室内伝導に対してもハロセンは抑制作用を現し、伝導遅延をきたすこと、また不応期を短縮することが *in vitro*^{13,14)} および *in vivo*¹⁵⁾ で示されている。心室の自動能はハロセンにより抑制されるが、これは主に第4相の脱分極に対する作用である¹⁶⁾。実際ハロセンはジギタリス中毒による不整脈に対しては治療効果を現す¹⁶⁾。また犬の心筋梗塞モデルでは、虚血部位より発生する自発性脱分極と triggered activity を抑制し、抗不整脈作用を現す¹⁷⁾。このように麻酔薬自体には不整脈を惹起する作用はない。

心筋感作用は典型的にはエピネフリンの不整脈誘発閾値の低下として現れる。犬では覚醒時に比しハロセン麻酔下では閾値は1/8と著明に低下する⁶⁾。ハロセン麻酔下でのカテコールアミン類の不整脈誘発強度を調べると、ノルエピネフリンもエピネフリンと同程度である⁶⁾が、ドーパミンやドブタミンは弱く、イソプロテレノールはその強い心臓作用にもかかわらず誘発性は極端に低い¹⁸⁾。他の交感神経作動薬でも不整脈は誘発されるが、その強度は様々である。このような作用強度の違いをもたらす有力な因子は、その化合物のもつ α_1 作用と β 作用の割合である。不整脈は α_1 または β 作用単独ではほとんど誘発されないが、両作用の相乗効果により容易に誘発される¹⁸⁾ (図1)。従ってハロセン-エピネフリン不

整脈に対して、 α_1 ブロッカーも β ブロッカーに劣らぬ強い抑制作用を発揮する¹⁹⁾。即ち心筋感作用には α_1 作用、 β 作用そして麻酔薬の三因子が必要である。 α_1 作用の機序としては、心に対する直接作用と昇圧を介する間接作用の両方が存在すると考えられている¹⁸⁾。心に対する β 作用には変時、変力、変伝導の各作用があるが、心房電気ペーシングで代用できないことから変時作用の関与は少ないと考えられる¹⁸⁾。

炭化水素麻酔薬-エピネフリン不整脈の機序として triggered activity を主張する立場もあるが、現在ではリエントリー機序が有力視されている²⁰⁾。リエントリーが成立する条件としては、興奮の回旋路の中に興奮伝導の遅い部位と、一方方向性伝導ブロックが存在することが必要である。さらに不応期R、興奮伝導速度 θ 、旋回回路の長さLの間に $L/\theta \geq R$ の関係がなくてはならない。図2にリエントリー不整脈の発生における各因子の役割を示した。麻酔薬は心室内伝導を遅延させ^{14,16)}、この伝導遅延は心の α_1 レセプター刺激により増強される²¹⁾。また血圧上昇に伴うプルキンエ繊維の伸展はやはり伝導速度を遅延させ、さらに拡張期脱分極の速度を増す¹⁶⁾。このようにし

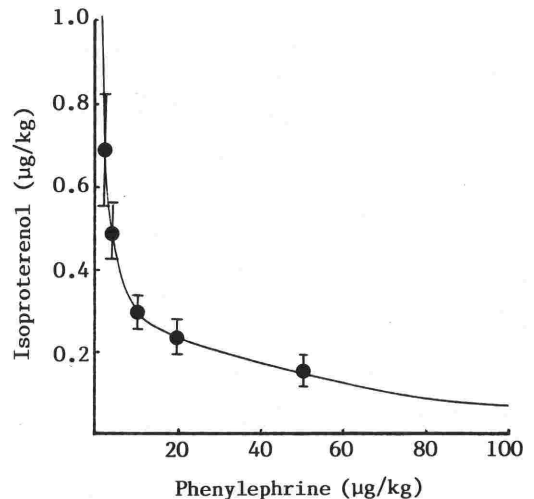


図1 ハロセン麻酔中の不整脈誘発における α アゴニストと β アゴニストの相互作用: イヌにおいて、不整脈誘発に必要なフェニレフリンとイソプロテレノールの組み合わせ投与量を求め、isobols plot で表した。両者の相互作用は典型的な相乗作用である。(Hayashi et al, 1988)¹⁸⁾

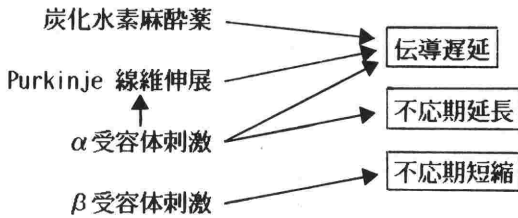


図2 炭化水素麻酔薬の心筋感作作用：リエントリー機序の成立における各因子の役割

て麻酔薬と α_1 作用はあいまって伝導遅延をもたらす。一方不応期は α_1 作用により延長し、 β 作用により短縮する²²⁾ が、このように相反するアドレナージック作用は心筋各部位の回復時間の不均一性をもたらし、その結果としてリエントリー不整脈が発生するものであろう。麻酔薬により洞房結節の優位性が失われ、房室結節以下に歩調取り部位が移行することもこれを促進するであろう²⁰⁾。伝導系各部位の電位記録と UCG による観察では、右室に近い心室中隔基部での不整脈起源が示唆されている²³⁾。

b) 促進因子

サイオペンタールとサイアミラールは炭化水素麻酔薬－エピネフリン不整脈の発生を促進する²⁴⁾。これらサイオバルビタールはそれ自身で用量依存性の心筋感作作用を有し、エピネフリンの不整脈誘発閾値を著明に低下させる²⁵⁾。サイオバルビタールの作用は炭化水素麻酔薬のそれとは異なるものと思われるが詳細は不明である。なおこの作用はペントバルビタール等他のバルビタールでは認められていない。笑気も、おそらく交感神経刺激により、この不整脈を促進する²⁶⁾。サクシニルコリンによる促進作用は自身のカテコールアミン遊離作用によると思われる²⁷⁾。コカインとケタミンはカテコールアミンの細胞内への取り込みを抑制することによりこの不整脈を促進する²⁸⁾。イミプラミンの急性投与でも同様の機序が働く²⁹⁾ が、慢性投与では影響がなくなる³⁰⁾。アミノフィリンはハロセン麻酔下で単独でも不整脈を誘発するが、より低濃度でエピネフリン不整脈を促進する³¹⁾。これはホスホジエステラーゼ活性を阻害する濃度よりも低く、アデノシンレセプターのブロックによる可能性が高い。実際、ATP にはハロセン－エピネフリン不整脈を抑制する作用がある³²⁾。なおアミノフィリンも慢性投与では

影響がなくなる³²⁾。ヒスタミンはハロセン麻酔下で不整脈誘発作用があるが、ハロセン－エピネフリン不整脈は促進しない³³⁾。しかしアナフィラキシーショック等ヒスタミン分泌が亢進した状況ではハロセン－エピネフリン不整脈がより重篤化するおそれがある³³⁾。1 日以上絶食も促進因子となるが、これは血中脂肪酸が増加し β 作用に対する心の感受性を高めることによるとみられる³⁴⁾。

c) 抑制因子

3ヶ月から17才の小児ではハロセン麻酔下にエピネフリンを投与しても不整脈がでにくい。大人に比べ体重当たり3-5倍のエピネフリンに耐えられるとみられる³⁵⁾。炭化水素麻酔薬－カテコールアミン不整脈に対して、すでに述べたように α_1 ブロッカーと β ブロッカーは強い抑制効果を示す。これは発生機序に直接関係しており、両者の併用でほぼ完全に抑制される³⁶⁾。リドカインも抑制作用を示すが、犬で $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ という大量でエピネフリンの不整脈誘発閾値は1.4倍になるに過ぎず、あまり効果的ではない³⁷⁾。Ca チャンネルブロッカーのベラパミルとジルチアゼムは濃度依存性に抑制作用を現す^{38,39)}。犬で $0.4 \text{ mg}/\text{kg}$ のベラパミルによりエピネフリン閾値は3倍になる。この抑制が心の Ca チャンネルに対する作用によるものかどうかは不明である。筋弛緩薬のツボクラリンは軽度抑制する⁴⁰⁾ が、パンクロニウム⁴⁰⁾ とアルクロニウム²⁵⁾ は影響しない。プロスタグランディンのうち特に PGE_1 と $\text{PGF}_{2\alpha}$ は抗不整脈作用を持つことが知られているが、ハロセン－エピネフリン不整脈に対しては影響を示さず、またプロスタグランジン生成阻害薬も影響を及ぼさない⁴¹⁾。

2) 局所麻酔薬

局麻薬は適量では抗不整脈作用を現すが、過量では中枢作用のため痙攣をひき起こし、心に対しては毒性を現すようになる。とくにプロピバカイン(マーカイン®)は痙攣誘発量と心中毒量の差が小さく、重篤な循環虚脱を伴うことがある⁴²⁾。ヒトで痙攣誘発血漿濃度は $5.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、循環虚脱濃度は $20-30 \mu\text{g}/\text{ml}$ とみられる。これは臨床使用量が誤って血管内に注入されると到達する濃度である⁴²⁾。心毒性は伝導障害が主体であり、強く持続的な Na チャンネル阻害作用に起因すると

考えられる⁴³⁾。ECG 上、PR 間隔と QRS 幅の延長、房室ブロック、心室性期外収縮、心室細動などがみられる⁴⁴⁾。治療薬としてリドカインやブレンリウムが試みられているが、有効性は確立しておらず、長時間の心肺蘇生処置を必要とすることが多い⁴²⁾。

3) サクシニルコリン

サクシニルコリンの投与により不整脈や心停止を生じることがあり⁴⁵⁾、また一定時間内に投与を繰り返すと除脈をきたしやすい。この機序に関して最近興味深い説が発表された⁴⁶⁾。心の交感神経終末にはニコチン性とムスカリン性の両レセプターがあり、前者はノルエピネフリン分泌の促進に、後者は抑制に働く。サクシニルコリンは両レセプターに働くため通常はバランスがとれているが、どちらかが優位になると不整脈が発生しやすくなる。とくにレセプター刺激後の脱感作は、ムスカリン性に比べニコチン性の方が長時間持続する性質があり、このため繰り返し投与を行うと、ムスカリン性のみが反応するようになるという。

4) 心筋虚血

冠動脈疾患患者の麻酔中は心筋虚血を呈することが多く、その頻度は体外循環開始までに37-67%にのぼる⁴⁷⁾。心筋虚血を防ぐために、高血圧と頻脈をコントロールし、心筋酸素需要を減らすことに努力が傾けられてきた。1983年に初めて、血行動態に関係なく麻酔に関連して心筋虚血が発生しうることが報告され⁴⁸⁾、以来、その発生機序に関する研究が盛んになった。最近の報告では、冠動脈バイパス手術の麻酔中20-40%に心筋虚血がみられ、その半数は血行動態に無関係な虚血であるという。その原因としては、イソフルレン麻酔により coronary steal が発生し、虚血部位の血流をさらに悪化させる可能性があること、ハロセンまたは大量フェンタニール麻酔でも、気管内挿管や胸骨切開時に冠動脈スパズムを発生しう⁴⁹⁾ことなどが指摘されている。

心筋虚血が起こるとあらゆる種類の不整脈が発生しうるが、虚血部位と不整脈の種類には関係がある⁵⁰⁾。房室結節は右冠動脈によって栄養されるため、下壁の虚血では7-27%の頻度で一過性の房室ブロックを伴う。前壁の虚血では房室ブロックは1-5%と少ないが、発生すれば持続的となる。心室内伝導ブロックは前壁虚血に伴いやすい。

どの部位の虚血も心室性不整脈を発生しやすく、上室性不整脈を伴うことは少ない。とくに心室性期外収縮がよくみられ、異型狭心症発作時には50%に発生するという⁵¹⁾。また心室性頻拍や心室細動も発生しうる。治療としてはニトログリセリンと Ca チャンネルブロッカーの静脈内投与を行うが、ニトログリセリンの冠動脈内への直接投与を必要とする場合もある⁵²⁾。著しい低血圧ではノルエピネフリンを併用して冠灌流圧を維持する。大動脈内バルーンポンピングも有効である。

5) 電解質異常

高K血症と低K血症はどちらも不整脈の原因となるが、麻酔に関連しては低K血症が多い。低K血症では ECC 上 P 波増高と U 波出現がみられ、不整脈としては上室性期外収縮、上室性頻拍等が現れやすい。ジギタリス中毒による不整脈も起こりやすくなる。血液 pH が0.1増加すると血清Kは0.5-1.5 mEq/l ほど低下するため、麻酔時の過換気によっても低K血症は起こり得る³⁾。また心臓手術で体外循環終了後は、Kの尿中への排泄と細胞内への移行により著しい低K血症をきたすため、0.3 mEq/kg/hr 程度の補給が必要である。

高K血症では細胞膜のK透過性が高まるため、拡張期脱分極の速度が低下し心拍数が減少する。極端な場合には心停止をきたす。緊急的処置としては、塩化カルシウム 10-20 mg/kg の点注、pH 7.45-7.5 を目標にメイロン 1-2 mEq/kg の静注、グルコース 0.5-2 g/kg とインスリン (グルコース 5g に対し1単位) の投与等を行う。

高 Ca 血症は副甲状腺機能亢進症でみられる。ECG 上 QT 間隔が短縮し、頻脈や心室性期外収縮が起こりやすい。ジギタリス中毒を合併すると心室細動の危険もある。低 Ca 血症は急速輸血や体外循環に際してしばしばみられるが、不整脈よりも心収縮力低下を招きやすい。ECG では ST 部分の延長による QT 延長を呈する。Mg 欠乏は重症患者では慢性的に発生しやすい。Mg は細胞膜の Na-KATPase の活性化に必要なので、Mg 欠乏は細胞内Kの低下を招き、低K血症に似た ECG 所見を呈する³⁾。またジギタリス中毒も起こりやすくなる。血清 Na 濃度の変化は ECG に変化をきたさず、不整脈も起こさない。リチウム (Li) は向精神薬として使われることがあり、麻酔中の不整脈の原因になり得る。Li は他の陽イオ

ン、とくに Na と K の代用として働く⁵³⁾。細胞内 K に置き変わるため、ECG は低 K 血症と似ることがある。自発性脱分極と興奮伝導を抑制し、心室性不整脈、発作性の左脚ブロック等が現れやすい。

6) 体温

体温が低下するに従って心拍数は減少し、心臓内のすべての部位で伝導遅延が起こる。これに関連して体温が 30°C 程度になると心室細動が発生しやすくなる。これに対しリドカインやプロカインアミドの投与はかえって逆効果となる³⁾。一方高体温では心拍数が増加する。悪性過高熱の発症が激しい不整脈で気付かれることがある⁵⁴⁾。これは高体温とともに血中カテコールアミンの増加に起因すると思われるが、心臓自体の病変やカテコールアミン感受性の亢進を支持する証拠はない。

おわりに

上に述べた原因の他に各種病態に伴う不整脈はいつでも発生し得るため、麻酔中に起こる不整脈の種類と原因は多岐にわたり、しかも即座に対応をせまられることも希ではない。適切な処置には病因の理解が不可欠である。本稿では麻酔に特異的な関連を有すると思われる不整脈に焦点を絞って述べた。

参考文献

1) 岩月尚文: 上室性不整脈とその術前・術中における対策. 臨床麻酔 9: 1033-1040 (1985).
 2) 宮崎正夫, 光藤 努: 心室性不整脈をどう扱うか. 臨床麻酔 9: 1041-1051 (1985).
 3) Davis, R. F.: Etiology and treatment of perioperative cardiac dysrhythmias. Cardiac Anesthesia, 2nd ed., Ed. by Kaplan, J. A., Grune & Stratton, pp. 411-450 (1987).
 4) Vanik, P. E., Davis, H. S.: Cardiac arrhythmias during halothane anesthesia. Anesth. Analg. 47: 299-307 (1968).
 5) Hur, D., Gravenstein, J. S.: Is ECG monitoring in the operating room cost effective? Biotelemetry Patient Monitoring 6: 200-206 (1979).
 6) Sumikawa, K., Ishizaka, N., Suzuki, M.: Arrhythmogenic plasma levels of epinephrine during halothane, enflurane, and pentobarbital anesthesia in the dog. Anesthesiology 58: 322-325 (1983).
 7) Hayashi, Y., Sumikawa, K., Tashiro, C., Yamatodani, A., Yoshiya, I.: Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane, and isoflurane anesthesia in dogs. Anesthesiology 69: 145-147 (1988).

8) Atlee, J. L., Malkinson, C. E.: Potentiation by thiopental of halothane-epinephrine-induced arrhythmias in dogs. Anesthesiology 57: 285-288 (1982).
 9) Bosnjak, Z. J., Kampine, J. P.: Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on the SA node. Anesthesiology 58: 314-321 (1983).
 10) Stowe, D. F., Dujic, Z., Bosnjak, Z. J., Kalbfleisch, J. H., Kampine, J. P.: Volatile anesthetics attenuate sympathomimetic actions on the guinea pig SA node. Anesthesiology 68: 887-894 (1988).
 11) Lynch, C., Vogel, S., Sperelakis, N.: Halothane depresses cardiac slow action potentials. Anesthesiology 53: S420 (1980).
 12) Atlee, J. L., Brownlee, S. W., Burstrom, R. E.: Conscious-state comparisons of the effects of inhalation anesthetics on specialized atrioventricular conduction times in dogs. Anesthesiology 64: 703-710 (1986).
 13) Hauswirth, O.: Effects of halothane on single atrial, ventricular, and Purkinje fibers. Circ. Res. 24: 745-750 (1969).
 14) Gallagher, J. D., Gessman, L. J., Moura, P., Kerns, D.: Electrophysiologic effects of halothane and quinidine on canine Purkinje fibers: evidence for a synergistic interaction. Anesthesiology 65: 278-285 (1986).
 15) Turner, L. A., Zuperku, E. J., Purtock, R. V., Kampine, J. P.: In vitro changes in canine ventricular cardiac conduction during halothane anesthesia. Anesth. Analg. 59: 327-334 (1980).
 16) Pratala, M. G., Pratalas, V.: Anesthetic agents and cardiac electromechanical activity. Anesthesiology 49: 338-360 (1978).
 17) Turner, L. A., Bosnjak, Z. J., Kampine, J. P.: Actions of halothane on the electrical activity of Purkinje fibers derived from normal and infarcted canine hearts. Anesthesiology 67: 619-629 (1987).
 18) Hayashi, Y., Sumikawa, K., Tashiro, C., Yoshiya, I.: Synergistic interaction of α_1 - and β -adrenoceptor agonists on induction of arrhythmias during halothane anesthesia in dogs. Anesthesiology 68: 902-907 (1988).
 19) Maze, M., Hayward, E., Gaba, D. M.: Alpha-adrenergic blockade raises epinephrine-arrhythmia threshold in halothane-anesthetized dogs in a dose-dependent fashion. Anesthesiology 63: 611-615 (1985).
 20) Reynolds, A. K.: On the mechanism of myocardial sensitization to catecholamines by hydrocarbon anesthetics. J. Physiol. Pharmacol. 62: 183-198 (1984).
 21) Reynolds, A. K., Chiz, J. F.: Epinephrine-potentiated slowing of conduction in Purkinje fibers. Res. Commun. Chem. Pathol. and Pharmacol. 9: 633-645 (1974).
 22) Benfey, B. G.: Function of myocardial α -adrenoceptors. Life Sci. 31: 101-112 (1982).
 23) Smith, E. R., Dresel, P. E.: Site of origin of halothane-epinephrine arrhythmia determined by

- direct and echocardiographic recordings. *Anesthesiology* 57:98-102 (1982).
- 24) Atlee, J. L., Roberts, F. L.: Thiopental and epinephrine-induced dysrhythmias in dogs anesthetized with enflurane or isoflurane. *Anesth. Analg.* 65:437-443 (1986).
 - 25) Hayashi, Y., Sumikawa, K., Yamatodani, A., Tashiro, C., Yoshiya, I.: Thiopental sensitized the heart to epinephrine in a dose-dependent manner. *Anesthesiology* 69:A93 (1988).
 - 26) Liu, W. S., Wong, K. C., Port, J. D., Andriano, K. P.: Epinephrine-induced arrhythmias during halothane anesthesia with the addition of nitrous oxide, nitrogen, or helium in dogs. *Anesth. Analg.* 61:414-417 (1982).
 - 27) Tucker, W. K., Munson, E. S.: Effects of succinylcholine and d-tubocurarine on epinephrine-induced arrhythmias during halothane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 42:41-44 (1975).
 - 28) Koentop, D. E., Liao, J. C., Van Bergen, F. H.: effects of pharmacologic alterations of adrenergic mechanisms by cocaine, tropolone, aminophylline, and ketamine on epinephrine-induced arrhythmias during halothane-nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 46:83-93 (1977).
 - 29) Wong, K. C., Puerto, A. X., Puerto, B. A., Blatnik, R. A.: Influence of imipramine and pargyline on the arrhythmogenicity of epinephrine during halothane, enflurane or methoxyflurane anesthesia in dogs. *Life Sci.* 27:2675-2678 (1980).
 - 30) Spiss, C. K., Smith, C. M., Maze, M.: Halothane-epinephrine arrhythmias and adrenergic responsiveness after chronic imipramine administration in dogs. *Anesth. Analg.* 63:825-828 (1984).
 - 31) Prokocimer, P. G., Nicholls, E., Gaba, D. M., Maze, M.: Epinephrine arrhythmogenicity is enhanced by acute, but not chronic, aminophylline administration during halothane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 65:13-18 (1986).
 - 32) Sohn, Y. Z., Hong, J. C., Katz, R. L.: Antiarrhythmic and hemodynamic responses to adenosine triphosphate during infusion of epinephrine in dogs anesthetized with halothane. *Anesth. Analg.* 61:423-429 (1982).
 - 33) Stowe, D. F., Bosnjak, Z. K., Marijic, J., Kampine, J.: Effects of halothane with and without histamine and/or epinephrine on automaticity, intracardiac conduction times, and development of dysrhythmias in the isolated guinea pig heart. *Anesthesiology* 68:695-706 (1988).
 - 34) Mietich, D. J., Albrecht, R. F., Seals, C.: Responses to fasting and lipid infusion of epinephrine-induced arrhythmias during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 48:245-249 (1978).
 - 35) Karl, H. W., Swedlow, D. B., Lee, K. W., Downes, J. J.: Epinephrine-halothane interactions in children. *Anesthesiology* 58:142-145 (1983).
 - 36) Maze, M., Smith, C. M.: Identification of receptor mechanism mediating epinephrine-induced arrhythmias during halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 59:322-326 (1983).
 - 37) Chapin, J. C., Kashins, L. G., Munson, E. S., Schick, L. M.: Lidocaine, bupivacaine, etidocaine, and epinephrine-induced arrhythmias during halothane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 52:23-26 (1980).
 - 38) Kapur, P. A., Flacke, W. E.: Epinephrine-induced arrhythmias and cardiovascular function after verapamil during halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 55:218-225 (1981).
 - 39) Iwatsuki, N., Katoh, M., Ono, K., Amaha, K.: Antiarrhythmic effect of diltiazem during halothane anesthesia in dogs and in humans. *Anesth. Analg.* 64:964-970 (1985).
 - 40) Schick, L. M., Chapin, J. C., Munson, E. S., Kushins, L. G.: Pancuronium, d-tubocurarine, and epinephrine-induced arrhythmias during halothane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 32:207-209 (1980).
 - 41) Pace, N. L., Ohmura, A., Wong, K. C.: Epinephrine-induced arrhythmias: effect of exogenous prostaglandins and prostaglandin synthesis inhibition during halothane-O₂ anesthesia in the dog. *Anesth. Analg.* 58:401-404 (1979).
 - 42) 田中 亮: プピバカインの心毒性. *臨床麻酔* 10:153-158 (1986).
 - 43) Clarkson, C. W., Hondeghem, L. M.: Mechanism of bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 62:396-405 (1985).
 - 44) Kotelko, D. M., Shnider, S. M., Dailey, P. A., et al.: Bupivacaine induced cardiac arrhythmia in sheep. *Anesthesiology* 60:10-18 (1984).
 - 45) Sumikawa, K., Mitsuya, K.: Succinylcholine-induced cardiac asystole in a patient with acute hypokalemia. *Med. J. Osaka Univ.* 28:359-362 (1978).
 - 46) Nigrovic, V.: Succinylcholine, cholinceptors and catecholamines: proposed mechanism of early adverse haemodynamic reactions. *Can. Anaesth. Soc. J.* 31:382-394 (1984).
 - 47) Reiz, S.: Myocardial ischaemia associated with general anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 61:68-84 (1988).
 - 48) Reiz, S., Balfors, E., Sorensen, M. B., Ariola, S. Jr., Friedman, A., Truedson, H.: Isoflurane—a powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 59:91-97 (1983).
 - 49) Kleinman, B., Henkin, R. E., Glisson, S. N., et al.: Qualitative evaluation of coronary flow during anesthetic induction using thallium-201 perfusion scans. *Anesthesiology* 64:157-164 (1986).
 - 50) Chung, E. K.: Principles of cardiac arrhythmias (Ed. 2). Baltimore, Williams & Wilkins (1977).
 - 51) Prinzmetal, M., Kennamer, R., Merliss, R., et al.: Angina pectoris. Preliminary report. *Am. J. Med.* 27:375-388 (1959).
 - 52) Buxton, A. E., Goldberg, S., Harken, A. et al.:

- Coronary-artery spasm immediately after myocardial revascularization. Recognition and management. *N. Engl. J. Med.* 304:1249-1253 (1981).
- 53) Singer, I., Rotenberg, D.: Mechanism of lithium action. *N. Engl. J. Med.* 289:254-260 (1973).
- 54) Britt, B. A.: Malignant hyperthermia. *Can. Anaesth. Soc. J.* 32:666-677 (1985).