

イソフルレンの心・循環系への作用

櫻谷 憲彦* 山村 剛康* 劔物 修*

はじめに

イソフルレンは、メチルエチルエーテルの構造を有し、エンフルレンの異性体として1965年に発見された¹⁾。血液/ガス溶解係数(37°C)が1.4とエンフルレンより小さいため肺泡濃度の上昇が早く、麻酔の導入が速やかである。一方、麻酔終了時には肺泡からの排泄が早いので、麻酔からの覚醒が速やかである²⁾。ゴムやプラスチックへの浸透はきわめて少ない³⁾。体内でほとんど代謝を受けず⁴⁾。また、代謝中間産物が肝や腎に対して毒性を示す可能性が小さい⁵⁾。イソフルレンのMACは酸素とともに与える場合は1.15%、70%の笑気と併用する場合は0.50%である⁶⁾。

ハロセン、エンフルレンに優るイソフルレンのこれらの種々の特徴を認められていたが⁷⁾、一時、肝における発癌性に疑いが持たれたために臨床使用の許可が遅れ、1981年から米国およびヨーロッパにおいて広く用いられている。近く、日本においても発表される予定である。ここではイソフルレンの心・循環系に及ぼす作用について文献的考察を行う。

1. 循環動態への作用

若年健康者では、動脈血炭酸ガス分圧(P_{aCO_2})が正常範囲内で、体温が一定の場合には、イソフルレンの1~2 MACでは心拍出量 cardiac output (CO)、前駆出時間 pre-ejection period (PEP)、平均心室拍出率、拍出時間、心弾道図におけるIJ波の高さのいずれをも変化させないと報告されている⁸⁾。

イソフルレンは吸入濃度には無関係に心拍数

heart rate (HR) を約20%増加させるが、一回拍出货量 stroke volume (SV) を代償的に約20%減少させるのでCOには変化がみられない⁸⁾。濃度依存性に動脈血圧 blood pressure (BP) の低下を来たすが、これは明らかな体血管抵抗 systemic vascular resistance (SVR) の減少と一致している⁹⁾。筋肉、皮膚、腸管、腎、心、脳の血管は拡張する。右房圧はわずかに上昇するが、容量血管の緊張解除により末梢静脈のコンプライアンスが増加する⁸⁾ ことからCOは維持される。

麻酔中の心・血管系の機能がイソフルレンで温存される理由は不明であるが、

- ① 交感神経 β 受容体に促進的に作用して、心筋抑制効果に拮抗する^{8), 10)}。
- ② 交感神経活動による血管平滑筋の収縮反応を抑制する¹¹⁾。
- ③ 交感神経系よりも副交感神経系に対する抑制が強い¹²⁾。

などが推察されている。

臨床例の検討では、イソフルレンによるHRの増加は一般的には少ないという報告がある^{13), 14)} が、副交感神経遮断作用を持つ前投薬、麻酔の投与、筋弛緩薬の使用、 P_{aCO_2} の変化、笑気の併用、高齢者、心・血管系の合併症の有無によって反応が違ってくる。調節呼吸のもとでは、HRは初期に増加するが、SVが減少するのでCOはわずかに減少するに過ぎない^{8), 9)}。自発呼吸時にはイソフルレンに対する心・血管系の反応が変わり、SVは変化せずに、HRはより増加するためにCOは増加する¹⁵⁾。これは自発呼吸による二次的な P_{aCO_2} の上昇によると考えられる。

高炭酸血症は中枢性に交感神経系の活動を促進する結果、心・血管系が刺激される。一方、揮発性麻酔薬は中枢性に交感神経活動を抑制してこれ

*北海道大学医学部麻酔学講座

らの効果を抑えるが、イソフルレンの場合はその作用は比較的弱く、 P_{aCO_2} 上昇に対する CO 増加の反応をイソフルレンは軽度抑制する¹⁵⁾ と考えられている。

イソフルレンは心拍のリズムには影響がないといわれているが、房室伝導とヒス束-プルキニエ線維の伝導を抑制しない^{16)~18)} ことによる。臨床的には心房性、結節性、心室性のいずれの不整脈についても発生頻度を麻酔前より増加することはなく、心筋のカテコラミンに対する感受性を増加させない。

イソフルレン麻酔中にエピネフリンの併用によって、HR が増えて BP が上昇することがあっても、心室性期外収縮はほとんど見られない。1.25 MAC の麻酔時に50%の患者が期外収縮を示すエピネフリンの粘膜下投与量はハロセンの 1.25 MAC を与えた場合の3.2倍と許容度が高いこと¹⁹⁾ が知られている。このことから手術中にエピネフリンを比較的多量または頻回に投与する場合や、褐色細胞腫摘出術などにイソフルレンは比較的安全に使用できる。

健常者においては 0.9~1.9 MAC のイソフルレンと 1~1.5 MAC の笑気（高気圧環境下）併用でも CO を変えないとされ⁸⁾、これは笑気による HR の増加が、イソフルレンによる頻拍と相加するために、CO が維持されたもの²⁰⁾ と考えられている。しかし、HR の増加は心筋仕事量を増すとともに、拡張期の持続時間を減少する。拡張期の短縮は心筋自体の血液灌流時間を減少し、酸素の需給バランスに悪影響をきたす。このほか、笑気には交感神経系の賦活作用があり、SVR を増加させるので、笑気を併用すると健常者や刺激が加わらない対照群においては BP の低下は改善される。

イヌでは心筋酸素消費量を減少して冠血管抵抗 coronary vascular resistance (CVR) を低下させるか、冠血流量 coronary blood flow (CBF) は維持され、冠静脈洞血の酸素飽和度 ($ScsO_2$) を対照的に上昇させる²¹⁾。このようにイソフルレンには心筋酸素消費量 ($M\dot{v}O_2$) を増加する潜在的な要素がありながら、 $M\dot{v}O_2$ を減少して冠静脈洞血の酸素含有量 ($CcsO_2$) を増加する作用がある。

臨床的に併用される濃度では心のポンプ機能を抑制しないにもかかわらず、SVR 減少により平

均動脈血圧 mean arterial blood pressure (mBP) は用量依存性に低下させる。したがって、循環血液量の減少した状態では、血管拡張に伴い著明な低血圧をきたす。BP の低下は動脈硬化症や臓器の灌流不全のある患者では問題となる。BP の低下により組織灌流量を減じるので、代償的な血管拡張が制限されている場合には局所組織の代謝に重大な影響を与える可能性がある。一方では、外科的な刺激によって BP は容易に対照値に回復する。心・循環系に異常のない症例では深い麻酔レベル維持して低血圧麻酔を施行できる。この場合、CO はよく維持されて主要臓器の血流は阻害されてない²²⁾。

肺循環にはほとんどあるいはまったく作用がないとされているが、イヌの低酸素性肺血管攣縮が抑制される^{23),24)} ことから、肺機能低下症例では注意すべきと考えられる。

脳血流量は若干増加するとされるが、他の吸入麻酔薬に比較すれば軽度であり、頭蓋内圧の上昇も余り問題とならないために、脳神経外科手術にはハロセン、エンフルレンよりは好都合といえる。表1におもな吸入麻酔薬の心・血管系への作用を示した。

2. 心筋収縮性に対する作用

吸入麻酔薬は、各種の動物において心筋の興奮収縮連関をいくつかの段階で阻止して、心筋の収縮性を直接的に抑制することが知られている²⁵⁾。この場合、速い内向き電流 (Na チャネル) は関与してなく²⁶⁾、遅い内向き電流 (Ca チャネル) が重要な意味を持っている (図1)。この結果は用量依存性で、かつ可逆的である。

ネコの摘出右室乳頭筋においてイソフルレンは用量依存性に最大短縮速度の減少、最大収縮力の

表1 おもな吸入麻酔薬の心・血管系への作用

	ハロセン	エンフルレン	イソフルレン
心拍数	→	↑	↑
平均動脈圧	↓	↓↓	↓↓
一回拍出量	↓	↓↓	↘
心拍出量	↓	↓↓	→
体血管抵抗	→	↓	↓↓

→: 変化なし, ↘: 軽度の減少・低下,

↓: 中等度減少・低下, ↓↓: 重度の減少・低下,

↑: 中等度増加・上昇を示す。

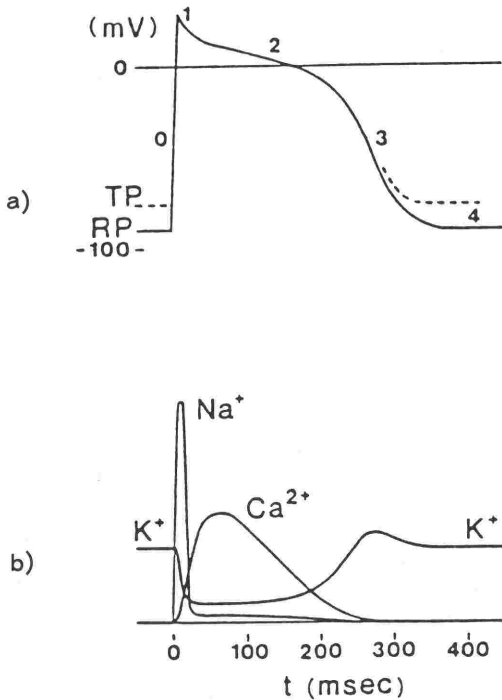


図1 非自動性心室筋細胞の膜電位(a)と筋線維膜のイオン伝導(b)²⁵⁾
 静止期(第4相)はK⁺の流出により静止膜電位が作られる。膜電位が閾値に達するとNa⁺が急激に流入して速い脱分極相(第0相)となり、活動電位が-50 mVを上回るとNa⁺の流入が減って、Ca²⁺の緩徐な流入slow inward currentが始まり再分極がおきる。平坦期(第2期)はこれらのイオンの総合された電位である。K⁺の流出とCa²⁺の流入の減少から再分極が完了する(第3相)。

低下を示し、この抑制はハロセンよりやや弱い、エンフルレン、エーテルに比べると強く(図2-a)、うっ血性心不全に陥ったネコではイソフルレンによる心筋の収縮抑制はさらに著明となる(図2-b)²⁷⁾。イヌの左室圧と心筋の長さの収縮終期における関係を測定し、前負荷、後負荷を変化させた時の心筋の収縮性をみると、1 MACのイソフルレン、ハロセンがほぼ同等に保持したのに対し、エンフルレンは有意に抑制する²⁸⁾。ネコ右室乳頭筋においてイソフルレンは低頻度刺激では発生張力、最大張力発生速度(Max dF/dt)を用量依存性に抑制するが、刺激頻度が増大すると抑制効果は減少し、ハロセンに比較して著しく軽度である²⁹⁾。

イソフルレンによる心筋収縮性の抑制における

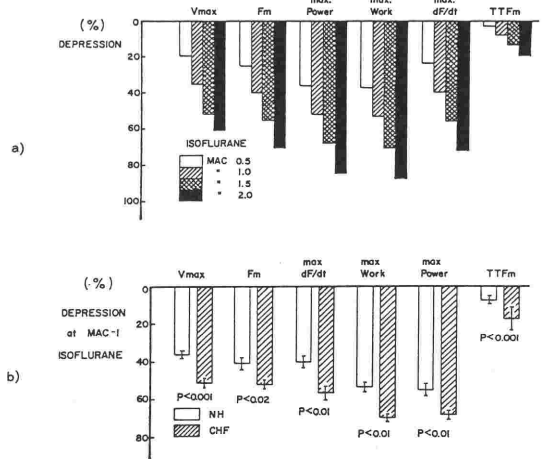


図2 イソフルレンによる心収縮性の抑制²⁷⁾
 a) イソフルレンの濃度別にみた正常心における抑制(%)
 b) イソフルレン1 MACにおける正常心とうっ血心での抑制(%)

Ca²⁺の関与については、

- ① 内向き電流に伴う細胞外からのCa²⁺流入の減少(ネコ²⁹⁾、モルモット³⁰⁾、カエル³¹⁾、ウサギ³²⁾)
- ② 筋小胞体でのCa²⁺の減少、Ca²⁺取り込みの抑制(モルモット³³⁾、イタチ³⁴⁾)
Ca²⁺の透過性亢進(ラット³⁵⁾)
- ③ 収縮蛋白のCa²⁺に対する感受性の低下(イタチ³⁴⁾、³⁶⁾)
- ④ 筋原線維のCa²⁺に対する反応の低下(ラット³⁷⁾、イタチ³⁶⁾)
- ⑤ 筋小胞体からのCa²⁺放出の抑制(モルモット³⁸⁾、ラット³¹⁾)

などがあるが、筋小胞体からのCa²⁺放出にイソフルレンが作用する説については反論があり³²⁾、筋小胞体のCa²⁺再吸収、貯蔵、放出にイソフルレンは影響しない³⁹⁾とする説が有力である。

心筋の興奮収縮連関に及ぼす作用は、ハロセンなどとは異なるものの、詳細の解明はまだ十分とはいえない。

3. 圧受容体および化学受容体への作用

イソフルレンは末梢血管拡張作用によりSVRを減弱するので、代償的に頻脈を招く傾向がある。イソフルレン麻酔によるヒトでの圧受容体反射の

抑制は、ハロセン、エンフルレンに比較して軽度である⁴⁰⁾。しかし、新生児ではイソフルレンによる圧受容体反射が抑制されやすく HR の増加はおこりにくい⁴¹⁾。これは圧受容体の作用感度が低下していることよりも、適切な CO を保つための迅速な反応が伴わないことによるらしい。

イヌにおいて、mBP の低下に惹起される頸動脈洞反射による血管収縮と血圧上昇の効果はイソフルレンにより減弱される⁴²⁾。しかし、血圧上昇時における頸動脈洞反射による血管拡張の能力はイソフルレンにより影響を受けることはない。

頸動脈小体化学受容体の反応の変化をネコとウサギで測定した結果では、イソフルレンは末梢化学受容体への直接作用を持っている⁴³⁾。しかし、イヌにおいては急性低酸素血症にみられる頸部交感神経活動を中枢性に抑制するとの報告もある⁴⁴⁾。

イソフルレンの交感神経への影響は、イヌ⁴⁵⁾では腎の交感神経遠心性線維活動と心房圧から、明らかに用量依存性に BP を低下させるが、HR は変えない。一方、腎の交感神経遠心性線維活動は1.5%では有意の変化はなく、2.5%では著しく抑制される。この場合、イソフルレンは交感神経活動を直接に抑制するが、低濃度における交感神経活動は血圧低下に伴う交感神経賦活により相殺されたものといえる。

4. 刺激伝導系への作用

心の刺激伝導系に与える影響については、モルモットの洞房結節標本にて、イソフルレン 1.2 MAC にて HR の減少と、第4相と第0相の膜電位の傾斜の減少、活動電位持続時間の短縮が、2 MAC では活動電位の低下がみられる。しかし、これらは細胞外 Ca^{++} 濃度の増加によりある程度改善される⁴⁶⁾。後の研究では、モルモットの洞房結節のペースメーカー細胞について、活動電位の持続を延長して洞リズムを遅らせる、イソプロテレノール、エピネフリンはこれらの抑制を改善するが、フェニレフリンは部分的に作用するだけであり⁴⁷⁾、吸入麻酔薬の洞房結節への作用は単一ではなさそうである。

また、イヌではイソフルレンはハロセン、エンフルレンと異なって、房-ヒス束伝導を抑制しないと報告がある^{16), 18), 48)}が、2 MAC 以上で

は抑制が認められている¹⁷⁾。

一方、ヒス束-プルキニエ線維伝導については、延長しない¹⁸⁾、あるいは濃度依存性に延長するが、ハロセン、エンフルレンに比較してやや軽度である¹⁷⁾。

薬物投与によるイヌの自律神経遮断モデルにおいて、心室収縮時間に与える影響の検討では、QT 時間、QTc 時間をともに延長したが、PR 時間、QRs 時間などには変化はみられない(図3)⁴⁹⁾。

これらからイソフルレンは房室伝導には大きな変化を及ぼさないが、QT 時間が延長している症例には期外収縮を誘発する可能性があることを示している。

ヒトでのイソフルレン麻酔時のエピネフリンによる催不整脈作用については前述した。P_aCO₂ の正常なイヌに 1 MAC 前後を吸入させた場合、ハロセンで最も不整脈を生じやすく、ついでエンフルレンの順で、イソフルレンでは不整脈は少ない⁵⁰⁾。ハロセンと同様に、イヌでイソフルレンとサイアミラールを併用した場合はエピネフリンによる不整脈が惹起されやすい⁵¹⁾。このメカニズムについては明らかでないが、一過性の不応期の短縮、または、膜電位の減少による自発的な脱分極の発生が不整脈の原因とされている。

5. 冠循環と盗流現象

ラット⁵²⁾、ブタ⁵³⁾では高濃度のイソフルレン投

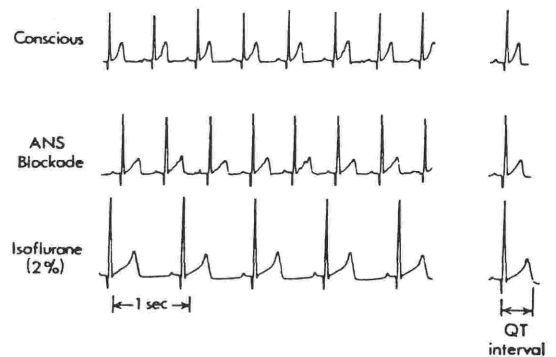


図3 自律神経遮断とイソフルレン投与後の心電図変化(イヌ)⁴⁹⁾

上段: 覚醒時, 中段: 自律神経遮断薬投与後, 下段: さらに2%イソフルレンの投与後, イソフルレンの投与後に PR 時間, QRS 時間は変わらずに, QT 時間が延長している。

与は CBF の増加や、冠動脈の拡張をもたらす。イヌにおいて CBF は CO 比からみると倍増し、心内膜、外膜の血流比は変わらず⁵⁴⁾、酸素需給バランスを改善する⁵⁵⁾。しかし、ハロセンでは CO の減少に比例して冠血流量が減少する⁵⁴⁾。1.2% ~ 1.8% のイソフルレンはイヌの mBP を 70 から 55 mmHg に低下させ、心機能を抑制するが、健全な冠動脈では、血流が維持される⁵⁶⁾。正常犬にみられるこの CBF の増加は、冠動脈の断面積を変えずに、細動脈のレベルで拡張を生じた結果であり、心外膜の血管には変化は認めない⁵⁷⁾。冠静脈洞血の酸素分圧から酸素需給バランスを検討すると、心筋の毛細管レベルでのシャントの存在を否定できないとする考えもあり⁵⁸⁾、冠動脈疾患に対してのイソフルレン使用はさらに検討が必要である。

冠動脈の自己調節能はイヌの慢性実験モデルで、1% のイソフルレンにより軽度抑制される(図 4)⁵⁹⁾。しかし、頻脈や血圧上昇などを伴っていたり、動脈硬化病変がある場合は検討されていない。また、薬物によるイヌの心外膜の冠動脈収縮をイソフルレンは減弱させ、血管内皮細胞を除去するとこの作用は消失する⁶⁰⁾。このことからイソフルレンの冠動脈拡張作用には血管内皮細胞由来性血管弛緩因子 endothelium derived relaxing factor (EDRF) の関与が推察される。

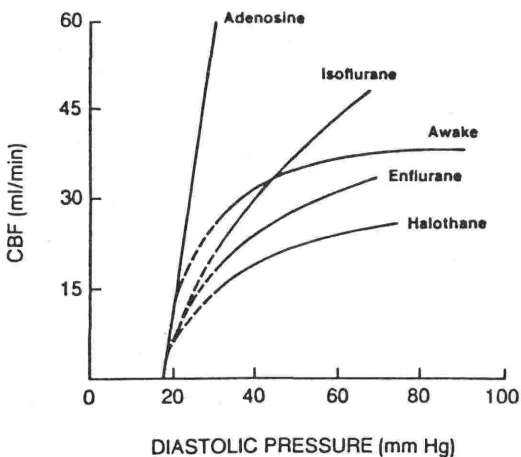


図 4 冠血流量の自己調節能に及ぼす吸入麻酔薬の影響⁵⁹⁾

イソフルレン、エンフルレン、ハロセンの冠血流量 (CBF) に及ぼす影響を、覚醒時、アデノシン投与と比較した。点線部は推測値を示す。

冠動脈の盗流現象 coronary steal についてはイヌの左冠状動脈前下行枝の末梢を結紮して、側副血行を送っている回旋枝に狭窄を作ったモデルにより、虚血部と非虚血部および正常部の心筋局所血流量から説明されている⁶¹⁾ (図 5)。

イヌの左冠状動脈前下行枝 (LAD) を徐々に狭窄させて、側副血行を促す慢性実験モデルにおいて局所血流の変化をみた報告では、冠動脈の灌流量を減少させると側副血行の血流は有意に減少する (図 6-a)。同時に心筋の血流分布では、心筋内層から外層への血流再分布が認められる (図 6-b)⁶²⁾。つまり冠動脈の盗流現象 (inter coronary steal, transmural steal) の存在が証明される。LAD と右冠状動脈を 10% 狭窄したイヌで、イソフルレン麻酔下の心筋の収縮をみると、心筋収縮時短縮率の 70% 減少、アキネーシス、奇異性運動 paradoxical motionなどを 12 頭中の 9 頭に認めるが、正常に灌流されている心筋では収縮性の異常は少ない⁶³⁾。LAD の慢性狭窄犬において完

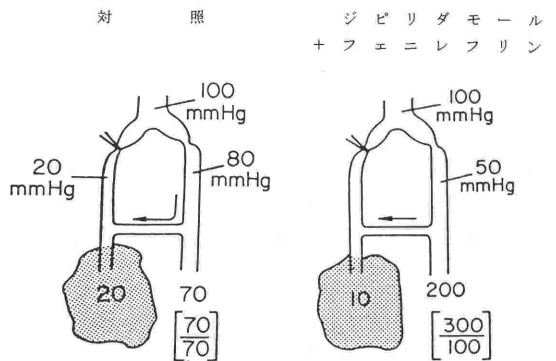


図 5 盗流現象の発生機序⁶¹⁾

冠動脈が 2 本に分かれ、1 本は完全閉塞で、他には狭窄があるが閉塞している動脈に側副血流を与えている。左の対照では、閉塞部の末梢の圧は 20 mmHg で、狭窄部の前後での mBP の較差はわずかである。点でつづした部分の血流を 20 ml/分/100 g とすると、血流量は側副路の圧と虚血部の圧の差で決定され、狭窄部の血流は正常では 70 ml/分/100 g で括弧の上下に示されたように心外膜下と心内膜下で均等となる。ジピリダモールを投与し、フェニレフリンにより BP を保つと非虚血部の血流は 200 ml/分/100 g と増加するが、心外膜下に多く分布するために、狭窄より遠位の圧は 50 mmHg に低下し、虚血部への側副血行圧が低下して血流が減少する。これを盗流現象 coronary steal と呼ぶ。

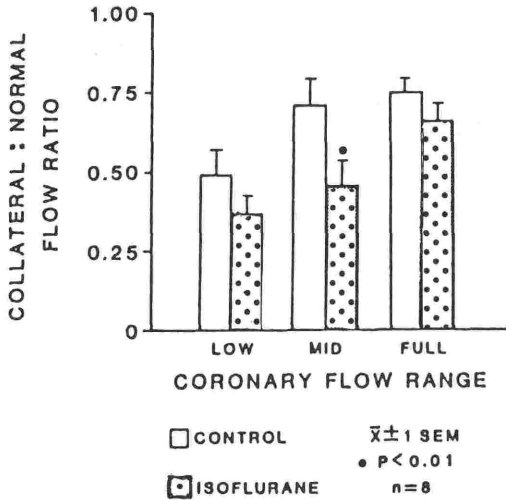


図6-a 冠血流量を減じた時の虚血部及び正常部の血流比
冠血流量を自己調節量 (full flow), 自己調節量の82% (mid flow), 自己調節量の67% (low flow) に変えた場合の正常部 (normal) に対する虚血部 (collateral) の血流比.

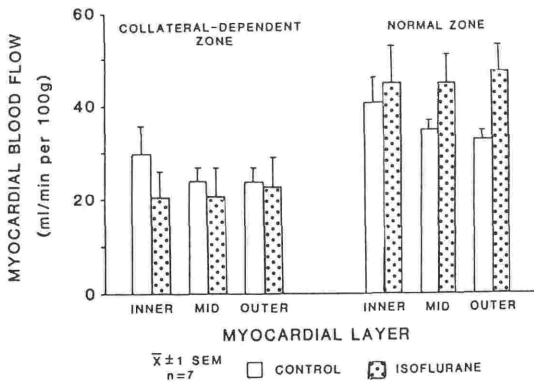


図6-b 冠血流量を約80%に減じた時の心筋血流量⁶²⁾
イソフルレンにより正常部外層 (normal zone: outer) への血流が増加し, 虚血部内層 (collateral-dependent zone: inner) への血流が減少している.

全に閉塞すると, イソフルレンにより非虚血部の血管拡張と低血圧がおこり, 側副血行に依存している部位の血流が減り, その部分の組織の酸素分圧が低下する⁶⁴⁾. さらに, 冠動脈狭窄犬にハロセンとイソフルレンそれぞれ1.9%を交互に与え, mBP を 55 mmHg に低下させると, 局所心筋収縮能が低下するが, イソフルレンからハロセンに

代えると収縮能と冠血流の改善がみられる⁶⁵⁾. このように冠動脈に狭窄がある場合に BP が低下することが, 狭窄部分の心筋虚血をきたして心筋の機能不全となる主因であり⁶⁶⁾, ハロセンと同程度の BP の低下であっても, イソフルレンは冠血管の緊張度に及ぼす作用が異なる⁶⁵⁾.

これに対して, イソフルレンの低血圧に抗して灌流圧を保てば盗流現象は起きない⁶⁷⁾, あるいは側副血行が良好に発達したイヌを大量のフェンタニールにより麻酔すると, ハロセンとイソフルレンは CVR にほとんど変化なく, 側副血行の血流量を変えない⁶⁸⁾ という報告もあるが, 盗流現象の存在を根底から否定するものではない.

2%のハロセンとイソフルレンは一過性の心筋虚血後における心筋収縮能の低下を, 心筋代謝の抑制, Ca⁺⁺ 流入の減少, 膜安定化作用などの機序により改善する⁶⁹⁾. また, 全虚血心の再灌流にイソフルレンを用いた場合, 心筋の乳酸値は安定して, ATP レベルは高値を示し, 心筋エネルギー代謝は維持される⁷⁰⁾.

さらに, Gilbert らは, ブタの左冠状動脈前下行枝の血流速度を測定し, 冠状動脈の反応性充血 coronary reactive hyperemia を, 15秒の動脈血流遮断後にみられる血流増加としてとらえている. ハロセンとイソフルレンの遮断解除後と対照時との最大血流速度の比, 血流量の比, 反応性充血の持続時間から検討し, 吸入濃度に依存して左室機能は低下するが, イソフルレンでは軽度の低下に留まる (図7)⁷¹⁾. また, 同一モデルを用いて, 反応性充血が起きない程度まで左冠状動脈前下行枝を狭窄し, 10秒間の遮断後の血行動態, 冠循環をみると, ハロセンでは 1.75 MAC までに循環の抑制をきたして死亡するが, イソフルレンでは 3 MAC まで血行動態が維持される⁷²⁾. これらは実験的モデルにおいてではあるがイソフルレンの冠循環保護作用を示唆し, 冠血管の盗流現象を否定する根拠となりえる.

臨床例において Reiz らは 1%イソフルレンが笑気併用下に冠循環に及ぼす影響を検討し, 冠動脈硬化症の mBP, 冠灌流圧 (CPP) がそれぞれ40%, 35%低下し, CVR, Mvo₂ はそれぞれ26%, 29%減少したが, 冠静脈洞血流量 (CSF) の減少は7%に留まった. 半数では心電図上の所見を伴い, 乳酸摂取率の著しい低下がみられ, 盗流現象を認

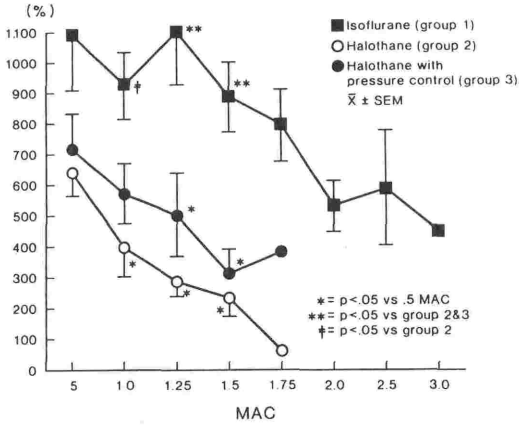


図7 冠動脈の反応性充血⁷¹⁾
イソフルレン、ハロソンの濃度と冠動脈閉塞解除後の戻り血流量 volume repayment (%)

めた(図8)⁷³⁾。しかし、これには麻酔前投薬が投与されていない、β遮断薬を投与された患者が少ない、70%笑気の併用、麻酔の使用、乳酸摂取率の測定法などについて問題点が指摘された。

その後イソフルレンと盗流現象についての基礎的、臨床的研究が多くなされた。冠動脈大動脈バイパス手術例ではイソフルレンによってCOの増加、SVRの著しい減少、左室拡張末期圧の低下がみられ⁷⁴⁾、50%笑気併用では循環動態の安定と血管拡張作用がある⁷⁵⁾。またバイパス術中の血圧上昇時にイソフルレン(0.75~1%)を酸素とともに吸入させると、HR、CO、SV、心筋酸素摂取率、乳酸摂取率、大心静脈と冠静脈洞の血流比には変化がみられない⁷⁶⁾。

しかし、冠動脈大動脈バイパス術に関しては50%、70%笑気の併用で冠血流の再分布をきたすとされ^{77)、78)}、またイソフルレンと酸素では心筋の酸素欠乏を招き⁷⁹⁾、頻脈と血圧低下をおこすので好ましくない⁸⁰⁾といわれており、フェンタニール、笑気による冠動脈大動脈バイパス術の血圧上昇時にイソフルレンを併用するとHRの増加と心係数cardiac index(CI)の上昇から、心筋の酸素需要を増して心筋虚血を促す⁸¹⁾などから慎重さを求める意見が多い。

冠動脈の盗流現象と、冠動脈大動脈バイパス術の麻酔薬としてのイソフルレンの評価については現在まで論争が続いているが⁸²⁾⁻⁸⁵⁾、相次いで発表された米国の2施設からの報告では、いずれも2

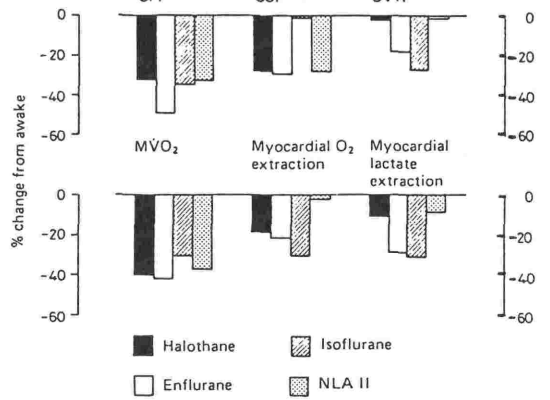


図8 麻酔薬の冠循環に及ぼす影響⁷³⁾(一部改変)
CPP:冠灌流圧, CSF:冠静脈洞血流量, CVR:冠血管抵抗, MVO₂:心筋酸素消費量を示す。

年以内に1,000例を上回る冠動脈大動脈バイパス術を行って、術後成績に及ぼす麻酔薬の影響を検討しています。これによると麻酔薬や、麻酔法が周術期の虚血の主要な因子ではなく、適切な術前管理、前投薬、冠拡張薬(Ca拮抗薬)、β受容体遮断薬などの投与、心機能の評価、術中モニタリング、人工心肺及び術後を含めた全身管理などが相互に作用しあって予後に重大な関わりを持っている^{86)、87)}。

6. Ca⁺拮抗薬との相互作用

心筋の収縮だけでなく、弛緩にもCa⁺が深く関わっているために、各種のCa⁺拮抗薬との麻酔薬の相互作用の究明は重要な意義を持っている。

a) ベラパミル

冠拡張薬としてより、むしろ刺激伝導系の抑制作用を期待して用いられている。本質的には心筋抑制作用を有する。

イヌにおけるイソフルレンとベラパミルとの相互作用をみると、イソフルレンは濃度依存性に左室のMax-dP/dt、収縮期の短縮速度、左心機能曲線を抑制するが、血中ベラパミル濃度(35, 70 ng/ml)に依存してさらに抑制され、塩化カルシウムの投与により部分的に拮抗される⁸⁸⁾。ベラパミルの血中濃度を高濃度(500 ng/ml)に上昇させた時の、イソフルレン、エンフルレン各1MACの麻酔下における循環動態では、イソフルレンはベラパミルの高用量に対して軽度の循環抑制しか示さないのに対して、エンフルレンはベラパミル

の低用量から引き続いて強度の抑制をきたす⁸⁹⁾。

自律神経やほかの内因性要素の関与を除去する目的でモルモットの摘出心を用いると、ベラパミルとの相互作用は、イヌと同様に、用量依存性に心筋抑制を増大させる⁹⁰⁾。注目すべきことに、エンフルレン 1.4 MAC とベラパミル 150 ng/ml においては67%に AV ブロックを認め、17%に洞停止がみられる。

イヌの冠血流に及ぼすベラパミルとイソフルレンの相互作用では、イソフルレン1.6%単独で左室 dP/dt と左室一回仕事量係数 (LVSWI) の減少を認めるが、心筋の酸素バランスは変わらない。ベラパミルが加わると、低濃度 (55 ng/ml) では HR 減少と BP 低下が相加されるが心機能はほとんど変化しないのに対し、中等量 (135 ng/ml)、および高用量 (300 ng/ml) では心機能の指標は抑制を示し、血清ノルエピネフリン濃度は増加するが、一過性の冠拡張がおこり、心筋の酸素バランスに悪影響はみられない⁹¹⁾。しかし、50 ng/ml のベラパミルとイソフルレン1%ではイヌの HR と BP は変化しないが、Max-dP/dt と LVSWI、および動脈血流速度の減少がおこり、このとき冠血流は保たれているにもかかわらず、冠虚血時に認められる、心室壁運動の異常がみられたという報告がある⁹²⁾。このような低用量においても相互作用が存在することも銘記するべきである。

また、イヌにベラパミルを経口投与した場合もほぼ同様な結果が得られる。一日 120 mg を2週間内服させると、血中濃度は 300~400 ng/ml となり頻脈を呈するが、イソフルレン1.6%、ハロセン1.2%は冠循環、HR をともに変化させない⁹³⁾。しかし、エンフルレン2.4%は左房圧を上昇させ、CO と CBF を減少させる。

このようにイソフルレンとベラパミルの相互作用は比較的穏やかであるのに対して、エンフルレンとの相互作用による心機能抑制は著明である。

b) ジルチアゼム

ジルチアゼムは心筋収縮性の軽度低下、房室伝導の抑制作用、冠血管拡張作用を有している。

ジルチアゼムを含む灌流液にイソフルレン、ハロセンを徐々に加えながら、ラットの摘出心房標本の洞自動性の変化を観察した結果、イソフルレンは用量依存性に有意に洞活動を抑制するが、ハロセンに比較すると抑制は軽度である。また、ジ

ルチアゼムを含まない灌流液のカルシウム濃度を 5.4 mol/L に上昇させておくと、イソフルレンによる洞活動の抑制は拮抗される⁹⁴⁾。

モルモットの摘出心房標本をジルチアゼムで前処置しイソフルレン1.1%を含む灌流液に暴露すると15分間に最大収縮力が著明に抑制され、イソフルレンのみ、ジルチアゼムのみと比較して抑制の程度が強くその持続が延長する⁹⁵⁾。また、モルモットの乳頭筋をジルチアゼムを溶解したタイロド液で灌流し、揮発性麻酔薬を加えた場合と投与中止後について行った検討では、低濃度のジルチアゼムと 1 MAC, 2 MAC のイソフルレンでは、エンフルレン、ハロセンに比較して収縮抑制が少ない⁹⁶⁾。

そこでイヌにイソフルレン1.5%を吸入させて、ジルチアゼムを静注し、ジルチアゼムの血中濃度を変えた場合の効果を見ると、mBP は一過性に低下するが、ジルチアゼムの高用量群 (血中濃度 263 ng, 379 ng/ml) にて dP/dt の減少、左室拡張終期圧と右室拡張終期圧の上昇がみられた。CI, SVR, 冠静脈血流量, CVR, 心筋の酸素バランス, 血中エピネフリン, ノルエピネフリン濃度はいずれも変化が認められない⁹⁷⁾。ただし、高用量群ではⅡ度の房室ブロックや結節性リズムが高率にみられる。

フェンタニールとパンクロニウムにて開胸したイヌにおいて、ジルチアゼム 282 ng/ml は CVR を減弱させ、CBF を増すが、両心室の機能には大きな変化を与えずに、PR 間隔を延長して、半数近くにⅡ度の房室ブロックを生じる。さらに、イソフルレン1.3%を吸入させると、mBP は 70 mmHg から 55 mmHg へ低下し⁹⁸⁾、心機能を示す各種の指標の変化から心筋抑制が示唆される。

ジルチアゼムとイソフルレンの相互作用は、ベラパミルとエンフルレンの場合よりも軽微であるが、濃度依存性であり、心の収縮能を抑制する危険性があるので、併用にあたっては十分な配慮が必要である。

c) ニカルジピン

血管平滑筋細胞への Ca^{++} の取り込みを抑制して、血圧降下作用と冠血管拡張作用を示す。NLA など静脈麻酔薬との相互作用では反射性に頻脈を生じやすい。

ニカルジピンについての報告は多くないが、イ

ヌにおいてイソフルレン麻酔時に 0.005, 0.01, 0.03, 0.05 mg/kg を静注して循環諸量をみると、呼吸終末のイソフルレン濃度1.6%では mBP の低下、軽度の HR の増加と CO の増加、dP/dt の減少、冠血流量の軽度増加がみられ、イソフルレン3%では mBP の低下、dP/dt の減少を認めている⁹⁹⁾。同様にイソフルレン麻酔時にニカルジピン 0.01 mg/kg を静注し、心機能について検討すると、収縮能、弛緩能及びポンプ機能はイソフルレンの用量に依存して抑制されるが、冠血流量は有意に増加する¹⁰⁰⁾。

ニカルジピンは非常に強力な血管拡張薬であり、今後臨床の場において使用の機会が多くなると思われる。イソフルレン麻酔時の心機能には重大な影響を与えないと考えるが、さらに検討を重ねる必要がある。

ま と め

イソフルレンは、心ポンプ機能をほぼ正常に保持する。血圧は低下するが、体血管抵抗の減弱によるもので、冠循環を含めて組織灌流には抑制はみられない。むしろ、心拍出量を維持して、肺動脈圧を上昇させずに後負荷を減少させることから、冠動脈大動脈バイパス術などの心血管系のリザーブが限られた患者には有用と思われる。一方では、心拍数の増加が心筋の酸素消費量を増して、虚血を増強する可能性がある。笑気の併用には議論が多く、麻薬との併用においても頻脈、血圧上昇に対する十分な配慮が必要と思われる。血管拡張薬の作用を強めることもある反面、血管拡張薬の有する副作用を軽減することが期待できる。

参 考 文 献

- 1) Vitcha, J. F.: A history of Forane. *Anesthesiology* 35:4-7, 1971.
- 2) Cromwell, T. H., Eger, E. I. II, Stevens, W. C. et al.: Forane uptake, excretion, and blood solubility in man. *Anesthesiology* 35:401-408, 1971.
- 3) Eger, E. I. II: Effect of anesthetic circuit on alveolar rate of rise, Anesthetic uptake and action. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974, pp. 192-205.
- 4) Haladay, D. A., Fiserova-Bergerova, V, Latto, I. P. et al.: Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* 43:325-332, 1975.
- 5) Eger, E. I. II: Isoflurane: A review.

- Anesthesiology* 55:559-576, 1981.
- 6) Stevens, W. C., Doran, W. M., Gibbons, R. T. et al.: Minimum alveolar concentrations (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages. *Anesthesiology* 42:197-200, 1975.
- 7) 剣物 修: 新吸入麻酔薬 isoflurane の薬理作用. *麻酔* 24:1383-1391, 1975.
- 8) Stevens, W. C., Cromwell, T. H., Halsey, M. J. et al.: The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology* 35:8-16, 1971.
- 9) Shimosato, S., Carter, J. G., Kemmotsu, O. et al.: Cardiopulmonary effects of prolonged administration of isoflurane in normocarbic human volunteers. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 26:27-30, 1982.
- 10) Horan, B. F., Prys-Roberts, C., Roberts, J. G. et al.: Haemodynamic responses to isoflurane anaesthesia and hypovolaemia in the dog, and their modification by propranolol. *Br. J. Anaesth.* 49:1179-1187, 1977.
- 11) Philbin, D. M., Lowenstein, E.: Hemodynamic consequences of the combination of isoflurane anesthesia (1 MAC) and beta-adrenergic blockade in the dog. *Anesthesiology* 42:567-573, 1975.
- 12) Skovsted, P., Saphthavichaiikul, S.: The effects of isoflurane on arterial pressure, pulse rate, autonomic nervous activity, and barostatic reflexes. *Can. Anaesth. Soc. J.* 24:304-314, 1977.
- 13) Graves, C. L., McDermott, R. W., Bidwai, A.: Cardiovascular effects of isoflurane in surgical patients. *Anesthesiology* 41:486-489, 1974.
- 14) Tarnow, J., Bruckner, J. B., Eberlein, H. J. et al.: Haemodynamics and myocardial oxygen consumption during isoflurane (Forane) anaesthesia in geriatric patients. *Br. J. Anaesth.* 48:669-675, 1976.
- 15) Cromwell, T. H., Stevens, W. C., Eger, E. I. II et al.: The cardiovascular effects of compound 469 (Forane) during spontaneous ventilation and CO₂ challenge in man. *Anesthesiology* 35:17-25, 1971.
- 16) Blitt, C. D., Raessler, K. L., Wightman, M. A. et al.: Atrioventricular conduction in dogs during anesthesia with isoflurane. *Anesthesiology* 50:210-212, 1979.
- 17) Atlee, J. L. III, Brownlee, S. W., Burstrom, R. E. et al.: Conscious-state comparisons of the effects of inhalation anesthetics on specialized atrio-ventricular conduction times in dogs. *Anesthesiology* 64:703-710, 1986.
- 18) 横田 祥: 各種麻酔薬の房室伝導に及ぼす影響とカルシウム拮抗薬との相互作用. *北海道医誌* 64:43-54, 1989.
- 19) Johnston, P. R., Eger, E. I. II, Wilson, C. A.: A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane and halothane in man. *Anesth Analg* 55:709-712, 1976.

- 20) Dolan, W. M., Stevens, W. C., Eger, E. I. II et al.: The cardiovascular and respiratory effects of isoflurane-nitrous oxide anaesthesia. *Can. Anaesth. Soc. J.* 21:557-568, 1974.
- 21) Tarnow, J., Eberlein, H. J., Oser, G. et al.: Influence of modern inhalation anaesthetics on haemodynamics, myocardial contractility, left ventricular volumes and myocardial oxygen supply. *Anaesthesist* 26:220-230, 1977.
- 22) 水嶋雅子, 劔物 修, 横田 祥ほか: 広汎子宮全摘術に対するイソフルレンによる低血圧麻酔. *循環制御* 8:385-391, 1987.
- 23) Benumof, J. L., Wahrenbrock, E. A.: Local effects of anaesthetics on regional hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Anesthesiology* 43:525-532, 1975.
- 24) Mathers, J., Benumof, J. L., Wahrenbrock, E. A.: General anaesthetics and regional hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Anesthesiology* 46:111-114, 1977.
- 25) Rusy, B. F., Komai, H.: Anaesthetic depression of myocardial contractility.: A review of possible mechanisms. *Anesthesiology* 67:745-766, 1987.
- 26) 尾崎鈴子: モルモット心室筋の興奮伝導に対する吸入麻酔薬の影響. *北海道医誌* 64:705-714, 1989.
- 27) Kemmotsu, O., Hashimoto, Y., Shimosato, S.: Inotropic effects of isoflurane on mechanics of contraction in isolated cat papillary muscles from normal and failing hearts. *Anesthesiology* 39:470-477, 1973.
- 28) Coetzee, A., Fourie, P., Badenhorst, E.: Effect of halothane, enflurane and isoflurane on the endo-systolic pressure-length relationship. *Can. J. Anaesth.* 34:351-357, 1987.
- 29) Wolf, W. J., Neal, M. B., Mathew, B. P. et al.: Comparison of the in vitro myocardial depressant effects of isoflurane and halothane anaesthesia. *Anesthesiology* 69:660-666, 1988.
- 30) Terrar, D. A., Victory, J. G. G.: Isoflurane depresses membrane currents associated with contraction in myocytes isolated from guinea-pig ventricle. *Anesthesiology* 69:742-749, 1988.
- 31) Lynch, C. III: Depressant effects of volatile anaesthetics upon rat and amphibian ventricular myocardium: insights into anaesthetic mechanisms of action. *Anesthesiology* 70:511-522, 1989.
- 32) Komai, H., Rusy, B. F.: Negative inotropic effects of isoflurane and halothane in rabbit papillary muscles. *Anesth Analg* 66:29-33, 1987.
- 33) Su, J. Y., Bell, J. G.: Intracellular mechanism of action of isoflurane and halothane on striated muscle of the rabbit. *Anesth Analg* 65:457-462, 1986.
- 34) Housmans, P. R., Murat, I.: Comparative effects of halothane, enflurane, and isoflurane at equipotent anaesthetic concentrations on isolated ventricular myocardium of the ferret. II. Relaxation. *Anesthesiology* 69:464-471, 1988.
- 35) Katsuoka, M., Kobayashi, K., Ohnishi, T.: Volatile anaesthetics decrease calcium content of isolated myocytes. *Anesthesiology* 70:954-960, 1989.
- 36) Housmans, P. R., Murat, I.: Comparative effects of halothane, enflurane, and isoflurane at equipotent anaesthetic concentrations on isolated ventricular myocardium of the ferret. I. Contractility. *Anesthesiology* 69:451-463, 1988.
- 37) Murat, I., Ventura-Clapier, R., Vassort, G. et al.: Halothane, enflurane, and isoflurane decrease calcium sensitivity and maximal force in detergent-treated rat cardiac fibers. *Anesthesiology* 69:892-899, 1988.
- 38) Lynch, C. III: Differential depression of myocardial contractility by halothane and isoflurane in vitro. *Anesthesiology* 64:620-631, 1986.
- 39) DeTraglia, M. C., Komai, H., Rusy, B. F.: Differential effects of inhalation anaesthetics on myocardial potentiated-state contractions in vitro. *Anesthesiology* 68:534-540, 1988.
- 40) Kotrly, K. J., Ebert, T. J., Vucins, E. et al.: Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anaesthesia in humans. *Anesthesiology* 60:173-179, 1984.
- 41) Murat, I., Lapeyre, G., Saint-Maurice, C.: Isoflurane attenuates baroreflex control of heart rate in human neonates. *Anesthesiology* 70:395-400, 1989.
- 42) Bagshaw, R. J., Cox, R. H.: Baroreceptor control of central and regional hemodynamics with isoflurane in the dog. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 32:82-92, 1988.
- 43) Ponte, J., Sadler, C. L.: Effect of halothane, enflurane and isoflurane on carotid body chemoreceptor activity in the rabbit and the cat. *Br. J. Anaesth.* 62:33-40, 1989.
- 44) 堂崎信一, 山村剛康, 大塚浩司ほか: 急性低酸素血症下の交感神経活動と吸入麻酔薬の影響. *麻酔* 38:1256-1263, 1989.
- 45) Seagard, J. L., Hopp, F. A., Bosnjak, Z. J.: Sympathetic efferent nerve activity in conscious and isoflurane-anaesthetized dogs. *Anesthesiology* 61:266-270, 1984.
- 46) Bosnjak, Z. J., Kampine, J. P.: Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on the SA node. *Anesthesiology* 58:314-321, 1983.
- 47) Stowe, D. F., Dujic, Z., Bosnjak, Z. J.: Volatile anaesthetics attenuate sympathomimetic actions on the guinea pig SA node. *Anesthesiology* 68:887-894, 1988.
- 48) Wilton, N. C. T., Hantler, C. B., Landau, S. N. et al.: Effects of the volatile anaesthetic agents on sinus node function and atrioventricular conduction in dogs: A comparison with chloralose anaesthesia. *J. Cardiothorac. Anesth.* 2:188-193, 1988.
- 49) Riley, D. C., Schmeling, W. T., Al-Wathiqui, M. H. et al.: Prolongation of the QT interval by volatile anaesthetics in chronically instrumented dogs. *Anesth Analg* 67:741-749, 1988.
- 50) Weiskopf, R. B., Eger, E. I. II, Holmes, M. A.: Epinephrine-induced premature ventricular contractions and changes in arterial blood pressure

- and heart rate during I-653, isoflurane, and halothane anesthesia in swine. *Anesthesiology* 70:293-298, 1989.
- 51) Atlee, J. L. III, Roberts, F. L.: Thiopental and epinephrine-induced dysrhythmias in dogs anesthetized with enflurane or isoflurane. *Anesth Analg* 65:437-443, 1986.
 - 52) Blaise, G. A., Lenis, S. G., Girard, D. et al.: Effect of volatile anaesthetic agents on the coronary circulation of the isolated heart. *Can. J. Anaesth.* 35:S71, 1988.
 - 53) Bollen, B. A., Tinker, J. H., Hermsmeyer, K.: Halothane relaxes previously constricted isolated porcine coronary artery segments more than isoflurane. *Anesthesiology* 66:748-752, 1987.
 - 54) Gelman, S., Fowler, K. C., Smith, L. R.: Regional blood flow during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesth Analg* 63:557-565, 1984.
 - 55) Sahlman, L., Henriksson, B.-A., Martner, J. et al.: Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on coronary vascular tone, myocardial performance, and oxygen consumption during controlled changes in aortic and left atrial pressure. Studies of isolated working rat hearts in vitro. *Anesthesiology* 69:1-10, 1988.
 - 56) Priebe, H.-J.: Differential effects of isoflurane on regional right and left ventricular performances, and on coronary, systemic, and pulmonary hemodynamics in the dog. *Anesthesiology* 66:262-272, 1987.
 - 57) Sill, J. C., Bove, A. A., Nugent, M. et al.: Effects of isoflurane on coronary arteries and coronary arterioles in the intact dog. *Anesthesiology* 66:273-279, 1987.
 - 58) Habazettl, H., Conzen, P. F., Hobbhahn, J. et al.: Left ventricular oxygen tensions in dogs during coronary vasodilation by enflurane, isoflurane and dipyridamole. *Anesth Analg* 68:286-294, 1989.
 - 59) Hickey, R. F., Sybert, P. E., Veerrier, E. D. et al.: Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on coronary blood flow autoregulation and coronary vascular reserve in the canine heart. *Anesthesiology* 68:21-30, 1988.
 - 60) Blaise, G., Sill, J. C., Nugent, M.: Isoflurane causes endothelium-dependent inhibition of contractile responses of canine coronary arteries. *Anesthesiology* 67:513-517, 1987.
 - 61) Becker, L. C.: Conditions for vasodilator induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. *Circulation* 57:1103-1110, 1978.
 - 62) Buffington, C. W., Romson, J. L., Levine, A. et al.: Isoflurane induces coronary steal in a canine model of chronic coronary occlusion. *Anesthesiology* 66:280-292, 1987.
 - 63) Priebe, H.-J., Foex, P.: Isoflurane causes regional myocardial dysfunction in dogs with critical coronary artery stenoses. *Anesthesiology* 66:293-300, 1987.
 - 64) Conzen, P. F., Hobbhahn, J., Goetz, A. E.: Regional blood flow and tissue oxygen pressures of the collateral-dependent myocardium during isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 70:442-452, 1989.
 - 65) Priebe, H.-J.: Isoflurane causes more severe regional myocardial dysfunction than halothane in dogs with a critical coronary artery stenosis. *Anesthesiology* 69:72-83, 1988.
 - 66) Cutfield, G. R., Francis, C. M., Foex, P. et al.: Isoflurane and large coronary artery haemodynamics. *Br. J. Anaesth.* 60:784-790, 1988.
 - 67) Tatekawa, S., Traber, K. B., Hantler, C. B. et al.: Effect of isoflurane on myocardial blood flow, function, and oxygen consumption in the presence of critical coronary stenosis in dogs. *Anesth Analg* 66:1073-1082, 1987.
 - 68) Cason, B. A., Verrier, E. D., London, M. J. et al.: Effects of isoflurane and halothane on coronary vascular resistance and collateral myocardial blood flow: Their capacity to induce coronary steal. *Anesthesiology* 67:665-675, 1987.
 - 69) Wartier, D. C., Al-Wathiqui, M. H., Kampine, J. P. et al.: Recovery of contractile function of stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 69:552-565, 1988.
 - 70) Kashimoto, S.: Effects of isoflurane on myocardial metabolism during postischemic reperfusion in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand* 32:199-202, 1988.
 - 71) Gilbert, M., Roberts, S. L., Mori, M. et al.: Comparative coronary vascular reactivity and hemodynamics during halothane and isoflurane anesthesia in swine. *Anesthesiology* 68:243-253, 1988.
 - 72) Gilbert, M., Mori, M., Myhre, E. S. P.: Hemodynamic dose-responses to halothane and isoflurane are different in swine with and without critical coronary artery stenosis. *Anesth Analg* 68:752-758, 1989.
 - 73) Reiz, S., Bålfors, E., Sørensen, M. B. et al.: Isoflurane—A powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 59:91-97, 1983.
 - 74) Hess, W., Arnold, B., Schlte-Sasse, U. et al.: Comparison of isoflurane and halothane when used to control intraoperative hypertension in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 62:15-20, 1983.
 - 75) Bastard, O. G., Carter, J. C., Moyers, J. R. et al.: Circulatory effects of isoflurane in patients with ischemic heart disease: A comparison with halothane. *Anesth Analg* 63:635-639, 1984.
 - 76) O'Young, J., Mastrocostopoulos, G., Hilgenberg, A.: Myocardial circulatory and metabolic effects of isoflurane and sufentanil during coronary artery surgery. *Anesthesiology* 66:653-658, 1987.
 - 77) Reiz, S., Ostman, M.: Regional coronary hemodynamics during isoflurane-nitrous oxide anesthesia in patients with ischemic heart disease. *Anesth Analg* 64:570-576, 1985.

- 78) Larsen, R., Hilfiker, O., Philbin, D. M. et al.: Isofluran: Koronardurchblutung und Myokardstoffwechsel bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Anaesthetist* 35:284-290, 1986.
- 79) Moffitt, E. A., Barker, R. A., Glenn, J. J. et al.: Myocardial metabolism and hemodynamic responses with isoflurane anesthesia for coronary artery surgery. *Anesth Analg* 65:53-61, 1986.
- 80) Khambatta, H. J., Sonntag, H., Laarsen, R. et al.: Global and regional myocardial blood flow and metabolism during equipotent halothane and isoflurane anesthesia in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 67:936-942, 1988.
- 81) Sahlman, L., Milocco, I., Appelgren, L. et al.: Control of intraoperative hypertension with isoflurane in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 68:105-111, 1989.
- 82) Becker, L. C.: Is isoflurane dangerous for the patients with coronary artery disease? *Anesthesiology* 66:259-261, 1987.
- 83) Merin, R. G.: Is isoflurane dangerous for the patient with coronary artery disease? Another view I. *Anesthesiology* 67:284-286, 1987.
- 84) Ralley, F. E.: Pro: Isoflurane is contraindicated for use in coronary artery surgery. *J. Cardiothorac. Anesth.* 2:251-253, 1988.
- 85) Merin, R. G.: Con: Isoflurane is contraindicated in patients with coronary artery disease. *J. Cardiothorac. Anesth.* 2:254-256, 1988.
- 86) Slogoff, S., Keats, A. S.: Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome of coronary artery bypass operations. *Anesthesiology* 70:179-188, 1989.
- 87) Tuman, K. J., McCarthy, R. J., Spiess, B. D.: Does choice of anesthetic agent significantly affect outcome after coronary artery surgery? *Anesthesiology* 70:189-198, 1989.
- 88) Kates, R. A., Kaplan, J. A., Guyton, R. A. et al.: Hemodynamic interactions of verapamil and isoflurane. *Anesthesiology* 59:132-138, 1983.
- 89) Kapur, P. A., Bloor, B. C., Flacke, W. E. et al.: Comparison of cardiovascular responses to verapamil during enflurane, isoflurane, or halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 61:156-160, 1984.
- 90) Marijic, J., Bosnjak, Z. J., Stowe, D. F. et al.: Effects and interaction of verapamil and volatile anesthetics on the isolated perfused guinea pig heart. *Anesthesiology* 69:914-922, 1988.
- 91) Campos, J. H., Kapur, P. A.: Combined effects of verapamil and isoflurane on coronary blood flow and myocardial metabolism in the dog. *Anesthesiology* 64:778-784, 1986.
- 92) Videcoq, M., Arvieux, C. C., Ramsay, J. G.: The Association isoflurane-verapamil causes regional left ventricular dyssynchrony in the dog. *Anesthesiology* 67:635-641, 1987.
- 93) Merin, R. G., Chelly, J. E., Hysing, E. S.: Cardiovascular effects of and interaction between calcium blocking drugs and anesthetics in chronically instrumented dogs. IV. Chronically administered oral verapamil and halothane, enflurane and isoflurane. *Anesthesiology* 66:140-146, 1987.
- 94) Carceles, M. D., Miralles, F. S., Laorden, M. L. et al.: Interactions between diltiazem and inhalation anesthetics in the isolated heart. *Br. J. Anaesth.* 63:321-325, 1989.
- 95) Broadbent, M. P., Swan, P. C., Jones, R. M.: Interactions between diltiazem and isoflurane. *Br. J. Anaesth.* 57:1018-1021, 1985.
- 96) Lynch, C. III: Combined depressant effects of diltiazem and volatile anesthetics on contractility in isolated ventricular myocardium. *Anesth Analg* 67:1036-46, 1988.
- 97) Kapur, P. A., Campos, J. H., Tippit, S. E.: Influence of diltiazem on cardiovascular function and coronary hemodynamics during isoflurane anesthesia in the dog: Correlation with plasma diltiazem levels. *Anesth Analg* 65:81-87, 1986.
- 98) Priebe, H.-J., Skarvan, K.: Cardiovascular and electrophysiologic interactions between diltiazem and isoflurane in the dog. *Anesthesiology* 66:114-121, 1987.
- 99) Hysing, E. S., Chelly, J. E., Doursout, M.-F.: Cardiovascular effects of and interaction between calcium blocking drugs and anesthetics in chronically instrumented dogs. III. Nicardipine and isoflurane. *Anesthesiology* 65:385-391, 1986.
- 100) 赤澤 訓, 清水禮壽, 粕田晴之ら: イソフルレンの心行動態および心筋代謝に及ぼす効果. *麻酔* 37:400-413, 1988.