

セボフルレンの心・循環系への作用

櫻谷 憲彦* 劔物 修*

緒言

セボフルレンは血液／ガス分配係数¹⁾、脳組織／ガス分配係数²⁾がともにきわめて小さく、既存の吸入麻酔薬に比べてもっとも麻酔の導入、覚醒が迅速である³⁻⁵⁾。分類上ではハロゲン化エーテルに属するが、刺激臭が軽微であるためにマスクによる急速導入が容易となり^{6,7)}、麻酔深度の調節性にも富んでいる⁸⁾。外因性エピネフリンに対して安全性が高い⁵⁾。ヒトの最小肺胞濃度 minimum alveolar concentration (MAC) は1.71%、有効麻酔濃度 anesthetic effective dose₉₅ (AD₉₅) は2.07%とされている⁹⁾が、これを上回る報告もある¹⁰⁾。化学的に安定で、変化は少なく、保存は容易である。引火性はなく、臨床的濃度では非可燃性である。生体内代謝はエンフルレン、イソフルレンに比較するとやや多いが、ハロセンに比較すると少ない。わずかながら血中ふっ素イオン濃度の上昇と^{11,12)}、尿中へのふっ素イオンの排泄がみられる^{11,13,14)}。また、ソーダライムとの反応による二次生成物が認められている。従来の吸入麻酔薬と同程度に呼吸・循環系を抑制するが¹⁵⁾、セボフルレンは心筋刺激伝導系のカテコラミンに対する感受性を高めない¹⁶⁻¹⁸⁾。

これらの特性を持ちながら、臨床導入の検討が途上からわが国に移されたためにセボフルレンについての報告は多くない。1990年4月からは本邦において臨床使用が認可された。本稿ではセボフルレンの心および循環系に及ぼす作用について、イソフルレン、エンフルレンないしハロセンとの比較において文献的に考察する。

1. 基礎成績

1. 刺激伝導系・循環調節系への作用

イヌの洞房結節の調律数は、血液灌流を行った実験においてセボフルレンの0.5および1 MACでは変化がなく、1.5 MACで有意に抑制された¹⁹⁾。またイヌの自発洞周期は1 MACの吸入麻酔薬を与えた場合に、セボフルレンではハロセン、エンフルレンと同等に80 msec延長したが、イソフルレンの延長は50 msecと有為に短縮されていた²⁰⁾。家兎の摘出心に対するセボフルレンの作用の検討では、拍動数はセボフルレンの1.5%、2.25%、3%においてそれぞれ8%、9%、14%の減少がみられた²¹⁾。

イヌの房室伝導については、房-ヒス時間 (AH 時間) はイソフルレン1 MACでは変化がみられないが、セボフルレン1 MACでは軽度に延長し、ハロセン、エンフルレンのそれぞれ1 MACは明らかに延長させる。しかし、ヒス-プルキンエ系興奮伝導時間 (HV 時間) はいずれの麻酔薬によっても変らない。さらに房室結節の機能的不応期 functional refractory period (FRP) を4種の麻酔薬ともども延長させる。ベラパミルの投与は自発洞周期、AH 時間、FRPのそれぞれに相乗的に作用して著明な延長が認められ、麻酔薬を2 MACに増すとより顕著となる (図1 a, b, c)²⁰⁾。

同様にイヌにおいてペーシングによって心拍数 heart rate (HR) を固定した場合のヒス束心電図からの検討では²²⁾、AH 時間は洞調律下でセボフルレンの1.5 MACで軽度の延長を示したが、ペーシング下では0.5 MACに比べ1.5 MACで有為の延長がみられた。一方、HV 時間はセボフルレンの濃度に関係しないで、ほぼ一定である。この傾向はエンフルレン、イソフルレンと同様で

*北海道大学医学部麻酔学講座

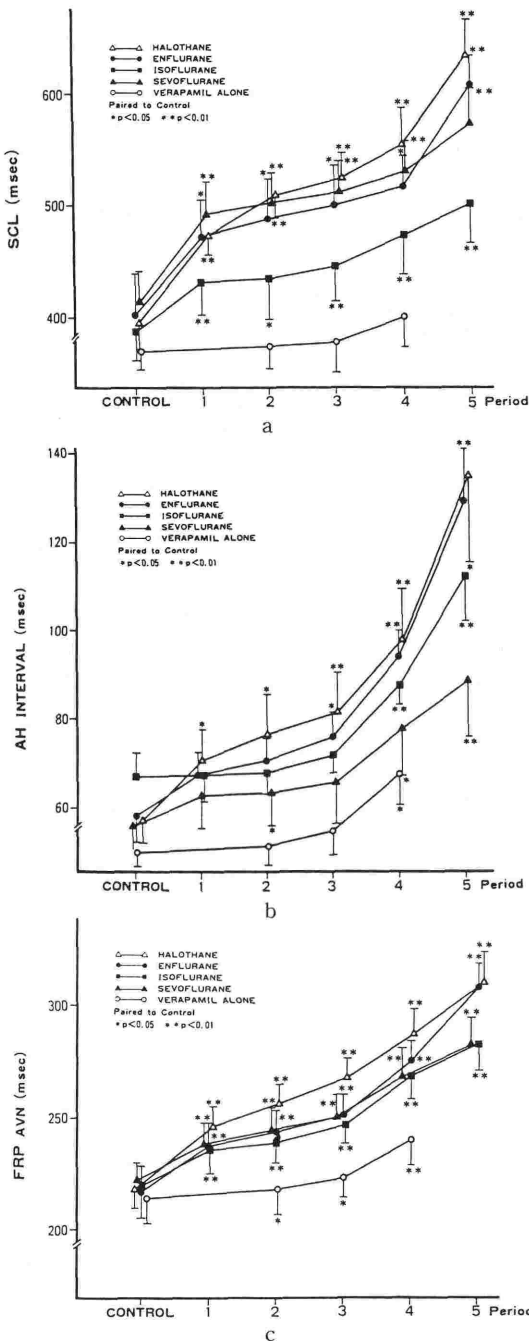


図1 a 自発洞周期における吸入麻酔薬とベラパミルの作用
 b 房室結節内興奮伝導時間における吸入麻酔薬とベラパミルの作用
 c 房室結節機能的不応期における吸入麻酔薬とベラパミルの作用²³⁾

period 1~4 は吸入麻酔薬 1 MAC, 2, 3, 4 はこれにそれぞれベラパミル 10, 30, 100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ を投与した時点, 5 は吸入麻酔薬を 2 MAC とした時点を示す。

あり、ヒス-プルキンエ系の伝導に影響を与えないことが、エピネフリン催起性不整脈を起きにくくしている理由と考えられる。家兎の摘出心によるセボフルレンの刺激伝導系に及ぼす作用の検討でも、拍動数はセボフルレンの1.5%, 2.25%, 3%の濃度においてそれぞれ8%, 9%, 14%の減少がみられた。この場合は AH 時間は変化せず, HV 時間においても変化はなかった。房室結節の有効不応期 effective refractory period, FRP はいずれも有為な変化を示さない²¹⁾。このようにセボフルレンは用量に依存して洞房結節リズムを遅らせるが, 1 MAC 程度では房室結節以下の刺激伝導系には抑制をもたらさないといえる。

セボフルレンの 0.5~1.5 MAC は用量依存性にイヌ摘出乳頭筋標本の収縮を抑制した¹⁹⁾。そこでモルモットの摘出右室乳頭筋により、収縮張力 developed tension (DT) と活動電位を観察すると、セボフルレン 1, 2, 3 MAC にて、静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度 V_{max} はいずれも影響を受けないが、DT はそれぞれ-17%, -58%, -81%と投与濃度に依存して抑制される。同時に再分極時の活動電位持続時間は軽度の短縮をみている(図2 a, b)²³⁾。これは Ca 電流の抑制を示しており、セボフルレンの心筋収縮性の抑制機構はイソフルレンの場合と同様に²⁴⁾、筋小胞体機能を含んだ細胞内 Ca 動態への影響が主なる原因であると推測される。

圧受容体に対しては、イソフルレンにみられた濃度依存性の抑制^{25, 26)}と同様の作用が推測されている^{27, 28)}ものの、詳細については十分な検索

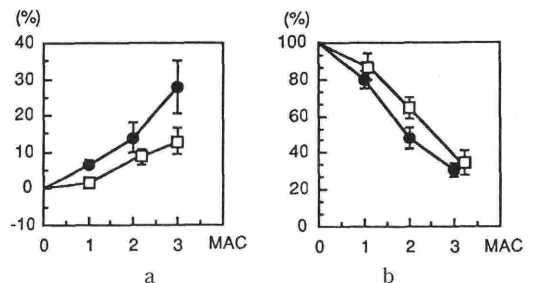


図2 a 活動電位持続時間の対照値に対する%変化
 b 収縮張力の対照値に対する%変化²⁰⁾
 ●: セボフルレン, □: ハロセンの投与を示す。

は行われていない。吸入麻酔薬の頸部交感神経活動の反応性に与える影響を、低酸素負荷時において検討すると、エンフルレンおよびセボフルレンはイソフルレン、ハロセンに比べ反応性が抑制されていた。実験中は換気により動脈血炭酸ガス分圧が一定に保たれていたことから末梢化学受容体の関与は否定されて、急性低酸素刺激による中枢の反射経路の抑制が反応性低下の原因と考えられる²⁹⁾。すなわちセボフルレンの麻酔にあたっては、低酸素血症に対する臨床所見の発現が初期において隠ぺいされる可能性を示唆している。

2. 心行動態への作用

イヌにおいてはセボフルレン 1~2 MAC の臨床的麻酔濃度で不整脈は認められず、エピネフリン催起性の不整脈も発現しない¹⁶⁾。ハロセン、イソフルレン、セボフルレンのそれぞれ 1.25 MAC を与えた時、エピネフリンを静脈内に3分間で持続投与すると、それぞれ投与量が 1.9, 6.7, 17.3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ となり、同時に血漿濃度が 39.1, 149.2, 275.7 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ となるとエピネフリン催起性の不整脈が発生した¹⁷⁾。エピネフリンの投与方法が異なる別の報告ではイソフルレンがもっとも感受性が低く、次いでセボフルレンとなり、セボフルレンとチオペンタールとの併用およびエンフルレンでは感受性が高かった¹⁸⁾。しかし、チオペンタールは他の吸入麻酔薬のいずれとの組合せによっても、エピネフリン催起性不整脈発生の閾値を低下させることも考慮すると、セボフルレン、イソフルレンはハロセン、エンフルレンよりもエピネフリンにより惹起される不整脈は発現しにくいといえる。

HR は、セボフルレンの濃度に依存して動脈圧 arterial pressure (AP) が低下するにもかかわらず、1 MAC 以上では明らかに減少するとする報告がある³⁰⁾。しかしながら、一方では 1~3 MAC の麻酔深度に至るまで変化しないともされている^{27,31)}。これに対して慢性実験では、セボフルレンの 1.2 MAC で HR は対照値に比較して60%の増加を認め、2 MAC でも54%の増加が示された。一方、イソフルレンの同濃度において HR の増加はそれぞれ33%, 38%に留まった³²⁾。これは実験モデル作製に伴う各種の薬物の影響を排除されており、純粋にセボフルレンの作用だけを検討したものと評価できる。すなわち、低濃度では

圧受容体に対する抑制作用が軽度であり、高濃度ではイソフルレンと同程度の圧反射機構の抑制を示すと考えられる。

AP に関しては収縮期血圧 systolic arterial pressure (SAP), 平均動脈圧 mean arterial pressure (MAP), 拡張期血圧 diastolic arterial pressure (DAP) のいずれもセボフルレンの濃度に依存して有意に低下し、2 MAC では対照値の50~60%となる^{27,30-32)}。セボフルレンはハロセンと同等に作用するが、イソフルレンによる AP の低下はこれらに比較してやや軽度である (図3)³¹⁾。

心拍出量 cardiac output (CO) ないし心係数

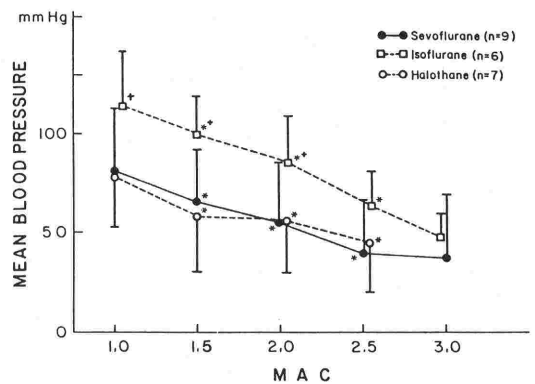


図3 平均動脈圧に及ぼす吸入麻酔薬の作用³¹⁾

+ : セボフルレンとの有意差 ($p < 0.05$),

* : それぞれの 1 MAC との有意差 ($p < 0.05$) を示す。

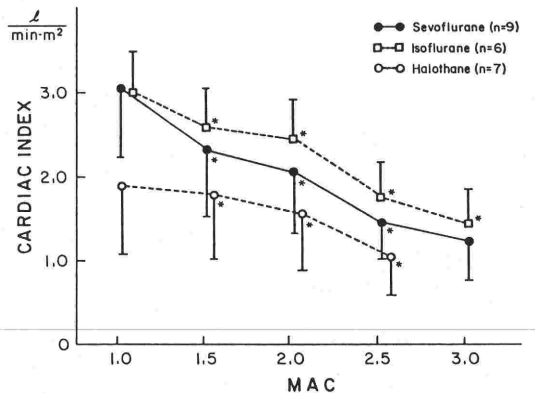


図4 心係数に及ぼす吸入麻酔薬の作用³¹⁾

* : それぞれの 1 MAC との有意差 ($p < 0.05$) を示す。

cardiac index (CI) はセボフルレンの 1 MAC 程度ではやや減少の傾向にあり, 2 MAC において 20~30%の有意な減少を示す(図4). CO (CI) の減少はイソフルレンの場合とほぼ一致している^{27,31,32}. 一回拍出量 stroke volume は, 急性実験では吸入麻酔薬およびその濃度間に有意の変化をみないが, 慢性実験モデルでは対照値に比較して 1.2 MAC で 31%, 2 MAC では48%の著しい減少を示した³². これは CO の減少には差がないのに HR が著しく有意に増加していたことに起因している.

右心系では中心静脈圧 central venous pressure, 肺動脈圧 pulmonary arterial pressure, 肺動脈楔入圧 pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) はともに変化を示さない^{30,31}. 左心系では左房圧 left atrial pressure, 左室拡張終期圧 left ventricular end-diastolic pressure も有意の変動は認めない^{30,32}.

体血管抵抗 systemic vascular resistance (SVR) はセボフルレン 1 MAC で20%の明らかな減少が起こり, 2 MAC ではさらに減少する³⁰ という報告と, 1.2 MAC で既に天井効果とする報告もある³².

左室内圧の1次微分値 (LV dp/dt) はセボフルレンの 1 MAC では, イソフルレンと同様に30~40%低下し(図5), 2 MAC では50~60%の著しい低下がみられる^{30,32}. 左心仕事量 left ventricular minute work (LVMW) も収縮能の低下と相まって著明に低下し³⁰, ハロセン, イソフル

レンもこれにきわめて類似している.

冠循環系では, 冠灌流圧 coronary perfusion pressure (CPP) は動脈圧と同様に, セボフルレンの濃度に依存した有意な低下を示すが³⁰, 冠血管抵抗 coronary vascular resistance (CVR) は有意に減少し(図6), 冠静脈洞の血流量はわずかに減少する程度である^{27,30,32}. これとは対照的にハロセンは CVR は変化せずに, CPP の低下が起きるため冠血流量 coronary blood flow の著しい減少が起こる³¹.

笑気には交感神経系の賦活作用があり, HR を増加させ, 同時に SVR を増加させる結果, 心筋の仕事量を増し, 酸素需給バランスを悪化させる. したがって, イソフルレンとの併用は配慮すべきである³³. しかしながら, イヌにおいてセボフルレンに50%笑気を併用した報告によると, 0.65 MAC, 1.3 MAC が, 100%酸素または40%酸素下にセボフルレンをそれぞれ 1 MAC, 2 MAC を与えた場合ときわめて近似した循環動態を示した³⁴. これは50%笑気がセボフルレンの吸入濃度を35%節減したことになる. また, イヌの灌流心標本で60%笑気はセボフルレンの MAC を約60%減少させたとの報告もあり¹⁹, セボフルレンと笑気の併用はセボフルレンの MAC を減少させ, 心収縮力の抑制を低減させることが期待される.

ブタにおいても 1~1.5 MAC のセボフルレンは用量に依存して MAP を低下させ, CO および

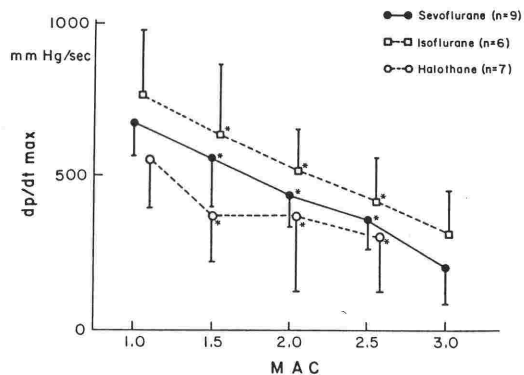


図5 左室 dp/dt_{max} に及ぼす吸入麻酔薬の作用³¹⁾

*: それぞれの 1 MAC との有意差 (p < 0.05) を示す.

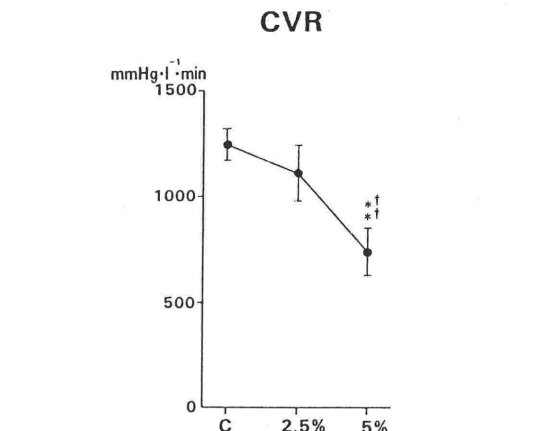


図6 セボフルレンの冠血管抵抗に対する効果³⁰⁾

** : 対照値 (C) との有意差 (p < 0.01),
 †† : 2.5%セボフルレンとの有意差 (p < 0.01)

LVMW を減少させるが、HR は変化させない。また、transmural myocardial blood flow を減少させるが、心筋内層／外層血流比は不変であり、とくに 1 MAC セボフルレンと 50% 笑気の組合せによると心筋の局所血流を麻酔前の対照値とほぼ同一に維持することができた³⁵⁾。

以上から基礎的な薬理作用においてセボフルレンは、心・循環系には HR と AP におけるわずかな違いを除いて、イソフルレンとほぼ同様な態度を示し、ハロセンよりは心収縮能を抑制しないと考えられる。

3. 冠虚血

ハロセンとエンフルレンに関しては、虚血心筋に対して酸素需要バランスの改善により保護的に作用するという評価がなされている。一方イソフルレンは血管拡張作用が強く、いわゆる盗流現象により局所的な心筋虚血を悪化させるという報告や、それを否定するもの³⁶⁾もある。セボフルレンについての記述は少ない。

まず、イヌの冠動脈狭窄モデルにおいてセボフルレンを投与した際の局所心筋血流量 regional myocardial blood flow (rMBF) を測定し、虚血心に及ぼす影響の検討では、rMBF は虚血域、正常域ともに濃度依存性に低下した。虚血域 rMBF の正常域 rMBF に対する比はセボフルレンの濃度に依存して有意に低下した。しかし、虚血域では心筋内層／外層血流比は変化がなかった³⁷⁾。この結果はセボフルレンが局所的な心筋虚血部での層別の血流分配を、悪化させることはないことを示唆している。むしろ交感神経系が賦活されるような状況下では、麻酔深度を増すことで内層の血流分配が好転する可能性が示唆される。

つぎに実験的心筋梗塞モデルにおいて、ハロセン、イソフルレン、セボフルレンの各 1 MAC と酸素が循環諸量に与える変化を、吸入麻酔薬の投与順序を変えて行った検討では、正常なイヌでは MAP はイソフルレンがセボフルレン、ハロセンに比べて有意に上昇し、PCWP では、セボフルレンとハロセンにおいて上昇がみられた。一方、梗塞群のイヌでは HR がハロセンにおいて有意に増加し、イソフルレンにおいて有意に減少した。SAP, CO は吸入麻酔薬の間に差がないが、DAP, MAP がセボフルレン、イソフルレンではハロセンよりも低値であったことから、循環抑制はハロ

センがもっとも強くセボフルレン、イソフルレンの順で軽度となるが、イソフルレンとセボフルレンの双方に血管拡張作用が明らかに認められている³⁸⁾ という。

虚血心の血行動態と心筋代謝についての検討では、イヌで左冠動脈前下行枝を結紮した梗塞モデルにセボフルレン 1.5% および 3% と 50% 笑気併用の影響を観察している。MAP, rate pressure product (RPP), LVMW, LV dP/dt などは梗塞群でセボフルレンの濃度に依存して低下したが、正常群との間に有意差はなかった。rMBF はセボフルレン 3%・笑気 50% で正常群では 42% 減少し、梗塞群では健常部で 39%、梗塞に隣接した部で 44% 減少したが明らかな差は認めていない。心筋酸素摂取率、心筋乳酸摂取率は正常群とともに増加の傾向にあるが、梗塞群ではいずれも減少の傾向がみられた。冠静脈洞乳酸・ピルビン酸比は正常群で減少傾向であったのに対し梗塞群では増加傾向を示した³⁴⁾。ラットの虚血心を再灌流した時の心筋代謝についての報告では、セボフルレン 2.3% は心筋の ATP レベルを対照に比べて著しく高値に保持した³⁹⁾。これらの成績からセボフルレンは循環抑制を示すものの、その作用は正常心と虚血とに著しい差がなく、また、心筋の酸素需給バランスや心筋代謝に及ぼす影響も少ないと結論できる。

4. カルシウム拮抗薬との相互作用

イソフルレンとカルシウム拮抗薬との相互作用については数多くの研究があるが、セボフルレンとカルシウム拮抗薬との検討はニカルジピンについて散見するのみである^{30,40)}。ニカルジピン $10\sim 30 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ をセボフルレン麻酔下のイヌに投与すると、ニカルジピンの持つ強力な血管拡張作用が加わり、AP が有意に低下する。この時、HR は不変⁴⁰⁾ または有意に減少する³⁰⁾。これは圧受容体反射の抑制を意味し、両者の持つ陰性変時・変力作用がより顕著に現れる。しかし、ニカルジピンによる後負荷の軽減効果がセボフルレンの心収縮性抑制を凌ぐために、CO は低下しない^{30,40)}。冠循環についてニカルジピン $10\sim 30 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ はセボフルレン 2.5% 麻酔時に CPP を著しく低下させるが、冠静脈洞血流量を有意に増加させる³⁰⁾。したがって、1 MAC 程度のセボフルレンが持つ冠血管拡張作用はニカルジピン 10

$\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ のそれより弱いのか、それとも作用する冠血管の部位が異なるためなのかは明らかでない。今後他のカルシウム拮抗薬との検討を待たねばならないが、変時作用にみられるように²⁰⁾ 変力作用にも同様の影響が推測される。

5. 心以外の循環系

脳循環に関しては、イヌにおいてセボフルレンの1~2 MAC は濃度依存性に脳圧を上昇させるが、1 MAC ではハロセンに比べ軽度である⁴¹⁾。脳灌流圧は濃度に依存して低下したが、2 MAC ではハロセンに比して低下が大きい。家兎に0.5~1 MAC を与えても脳血流量は不変であり、脳酸素消費率は50%減少した。このような低濃度においても脳圧亢進が報告されている⁴²⁾。ブタにおいては1~1.5 MAC の吸入により大脳皮質では25~35%の血流減少を認めるが⁴³⁾、同濃度のセボフルレンと50%笑気の併用では脳の局所血流量を40~50%増加させることから⁴⁴⁾、笑気の併用は脳に対して保護的に作用すると考えられる。

肺循環については動物実験で低酸素性肺血管収縮 hypoxic pulmonary vasoconstriction を抑制しないことが報告されているが⁴⁵⁾、臨床においてはまだ検討されていない。

2. 臨床成績

1981年 Holaday らは健康男子6名における臨床試験の結果を発表した。これによるとセボフルレン3~5%による麻酔導入時に SBP は24%低下し、3%を吸入させて麻酔を維持している時には11%の低下をみた。HR は導入時にわずかに5%減少したが、以後は麻酔前値に回復した。心電図上は洞調律が保たれ、不整脈は認められなかったとしている¹¹⁾。腎障害のない患者に関する報告では、セボフルレン麻酔の導入により、吸気濃度3.1%ならびに笑気66%の併用で、SAP は28%、DAP は21%とともに低下したが、麻酔維持中は大きな変動はなかった。HR は麻酔導入により18%増加し、術中も高値を持続した。手術中は尿中ノルエピネフリン濃度が漸増したにもかかわらず、HR はむしろ減少傾向を示していたことから、頻脈傾向は手術侵襲による交感神経系の活動亢進によるものではなく、循環血液量の減少がセボフルレンの末梢血管拡張作用と相加的に働いて、圧受容体の亢進を引き起こした結果と考えられる²⁸⁾。

さらに、呼吸・循環系に異常のない患者に笑気66%とセボフルレンを吸入させて、心エコー図により検討した結果では、セボフルレン1%吸入では麻酔導入前と比較して循環諸値に有意差を認めない。しかし、2%の吸入により MAP は25%低下し、RPP、一回拍出量係数 stroke volume index はともに減少した。駆出率 ejection fraction、平均円周短縮速度はそれぞれ減少したが、他の諸指標には有意の変化をみなかった。この結果からセボフルレン2%は笑気との併用において心収縮能を抑制すると結論している⁴⁶⁾。

Swan-Ganz カテーテルを挿入した血行動態の研究では、循環系に異常を認めない症例で、66%笑気併用の下に、1.5%セボフルレンでは MAP は20%、SV は9%、左室1回仕事量 left ventricular stroke work (LVS_W) は28%といずれも有意に低下ないし減少した。さらに、3.0%セボフルレンでは MAP は30%、CO は18%、SV は20%、SVR は17%、LVS_W は45%といずれも有意の低下ないし減少を認めた。セボフルレンは笑気との併用により、循環動態、特に心機能に及ぼす影響が比較的軽減されることが確認された⁴⁷⁾。

レーザードブラ血流計を用いた末梢血流量の測定でもセボフルレンにより全身麻酔を施行した結果、かなり増加する症例と導入前と同レベルを保つ症例がほぼ半々ずつであった。これはセボフルレンの末梢血管抵抗減少作用によるものと考えられ、末梢血流に対する増加作用を裏付けている⁴⁸⁾。このようにセボフルレンの心収縮性の低下はイソフルレンと同等かあるいはそれを上回るが、後負荷の軽減でこれが相殺される結果、ハロセンに比べ両者の心・循環系の抑制は軽度となる。

脳外科手術においては脳圧の上昇を予防するために過換気とすることが多いが、セボフルレンを用いるとこのような場合でも CO は変化が少ない。また、手術侵襲などでの内因性のカテコラミンの増加によって CO が増大しても、吸入麻酔薬の肺泡濃度の低下はセボフルレンではほとんどみられない。このように循環系の安定が得られやすいことから、褐色細胞腫に対する麻酔法としても注目されている⁴⁹⁾。

開腹手術患者を対象に腎機能を調べた研究から、AP は変化せずに麻酔開始後に尿量の増加を認めているが、術中のクレアチニン・クリアランスは

麻酔前値より半減した¹²⁾ という。無機ふっ素イオンの血漿濃度の上昇と尿中排泄の問題が残っている点から、腎循環についてのさらに詳細な検討が切望される。

おわりに

理想的な吸入麻酔薬により一步近づいたとの期待を集めて、セボフルレンの臨床使用が開始されようとしている。心・循環系への作用についてまとめると、心機能に与える抑制は従来の麻酔薬よりも小さく、より安全な麻酔薬と考えられる。さらに、迅速な導入、覚醒から外来麻酔にも最適と思われる。

参考文献

- 1) Strum, D. P., Eger, E. I., II: Partition coefficients for Sevoflurane in human blood, saline, and olive oil. *Anesth. Analg.* **66**:654-656, 1987.
- 2) Yasuda, N., Targ, A. G., Eger, E. I., II: Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. *Anesth. Analg.* **69**:370-373, 1989.
- 3) 稲田 豊, 池田和之, 森健次郎ほか: セボフルレンの臨床評価—多施設による後期第2相試験—。麻酔 **36**: 866-874, 1987.
- 4) 稲田 豊, 森岡 享, 池田和之ほか: 新しい吸入麻酔薬セボフルレンの44施設による臨床第II相試験成績。臨床と研究 **65**: 281-291, 1988.
- 5) 久保田康耶, 神野成治, 中久喜喬ほか: 新しい吸入麻酔薬 Sevoflurane の歯科・口腔外科領域における臨床応用—多施設における第2相臨床試験—。日歯麻誌 **15**: 97-112, 1987.
- 6) Dale, O., Brown, B. R. Jr.: Clinical pharmacokinetics of the inhalational anaesthetics. *Clin. Pharmacokinet.* **12**:145-167, 1987.
- 7) 岩井誠三, 保科春美, 村田 洋ほか: セボフルレンの小児麻酔における臨床的検討。麻酔 **36**: 1796-1801, 1987.
- 8) 稲田 豊, 池田和之, 森健次郎ほか: セボフルレンの比較臨床試験—エンフルレンを対照薬として—。麻酔 **36**: 875-889, 1987.
- 9) Katoh, T., Ikeda, K.: The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. *Anesthesiology* **66**:301-303, 1987.
- 10) Scheller, M. S., Saidman, L. J., Partridge, B. L.: MAC of sevoflurane in humans and the New Zealand white rabbit. *Can. J. Anaesth.* **35**: 153-156, 1988.
- 11) Holaday, D. A., Smith, F. R.: Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* **54**:100-106, 1981.
- 12) Mitsufuji, T., Shigemi, K., Shiba, R. et al.: The effects of isoflurane and sevoflurane on renal functions. *J. Kyoto Pref. Univ. Med.* **96**: 417-423, 1987.
- 13) Cook, T. L., Beppu, W. J., Hitt, B. A. et al.: A comparison of renal effects and metabolism of sevoflurane and methoxyflurane in enzyme-induced rats. *Anesth. Analg.* **54**:829-835, 1975.
- 14) Cook, T. L., Beppu, W. J., Hitt, B. A. et al.: Renal effects and metabolism of sevoflurane in Fischer 344 rats: An in-vivo and in-vitro comparison with methoxyflurane. *Anesthesiology* **43**: 70-77, 1975.
- 15) Holaday, D. A.: Sevoflurane: an experimental anesthetic. *Contemp. Anesth. Pract.* **7**:45-59, 1983.
- 16) Wallin, R. F., Regan, B. M., Napoli, M. D. et al.: Sevoflurane: A new inhalational anesthetic agent. *Anesth. Analg.* **54**:758-766, 1975.
- 17) Imamura, S., Ikeda, K.: Comparison of the epinephrine-induced arrhythmogenic effect of sevoflurane with isoflurane and halothane. *J. Anesth.* **1**:62-68, 1987.
- 18) Hayashi, Y., Sumikawa, K., Tashiro, C. et al.: Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane, and isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* **69**:145-147, 1988.
- 19) 真鍋雅信, 大川岩夫, 元村 成ほか: セボフルレンの心収縮力と洞調律数に与える影響。麻酔 **37**: S 254, 1988.
- 20) 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.
- 21) 岡崎久恒, 肥川義雄, 横山訓典ほか: セボフルレンの刺激伝導系に対する作用。麻酔 **37**: S 258, 1988.
- 22) 横山順一郎, 今村 聡, 中島芳樹ほか: セボフルレン, イソフルレンの His 束心電図に及ぼす影響。麻酔 **37**: S 255, 1988.
- 23) Nakata, F., Ueda, M., Sakuraya, N. et al.: Electromechanical effects of sevoflurane and halothane in isolated cardiac tissues. *Anesthesiology* **71**:A510, 1989.
- 24) Rusy, B. F., Komai, H.: Anesthetic depression of myocardial contractility.: A review of possible mechanisms. *Anesthesiology* **67**:745-766, 1987.
- 25) Kotrly, K. J., Ebert, T. J., Vucins, E. et al.: Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* **60**:173-179, 1984.
- 26) Murat, I., Lapeyre, G., Saint-Maurice, C.: Isoflurane attenuates baroreflex control of heart rate in human neonates. *Anesthesiology* **70**: 395-400, 1989.
- 27) 風間富栄, 今村 聡, 由良正幸ほか: 新しい吸入麻酔薬 sevoflurane と halothane, isoflurane との比較—循環動態—。臨床薬理 **16**: 269-270, 1985.
- 28) 原 克己, 島田真由美, 諸岡浩明ほか: セボフルレン麻酔下手術時の尿中カテコラミンと循環動態。麻酔 **36**: 324-328, 1987.
- 29) 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.
- 30) Akazawa, S., Simizu, R., Kasuda, H. et al.: Ef-

- fects of sevoflurane on cardiovascular dynamics, coronary circulation and myocardial metabolism in dogs. *J. Anesth.* 2:227-241, 1988.
- 31) Kazama, T., Ikeda, K.: The comparative cardiovascular effects of sevoflurane with halothane and isoflurane. *J. Anesth.* 2:63-68, 1988.
 - 32) Bernard, J.-M., Wouters, P. F., Doursout, M-F. et al.: Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 72:659-662, 1990.
 - 33) 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.
 - 34) 三浦芳則, 古谷幸雄, 野村 実ほか: セボフルレン麻酔の循環動態ならびに心筋代謝に及ぼす影響. *麻酔* 37: S253, 1988.
 - 35) Manohar, M., Parks, C. M.: Porcine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with 50% nitrous oxide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 231:640-648, 1984.
 - 36) 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.
 - 37) 郷 律子, 北畑 洋, 神山有史ほか: セボフルレンの虚血心局所心筋血流量に及ぼす影響. *循環制御* 9: 189-194, 1988.
 - 38) 堀口 徹, 安田信彦, 影嶋和幸ほか: ハロセン, イソフルレン, セボフルレンの梗塞心同一犬での循環諸量の比較. *麻酔* 37: S257, 1988.
 - 39) Kashimoto, S., Oguchi, T., Kume, M. et al.: Effects of sevoflurane on myocardial metabolism during postischemic reperfusion in the rat. *J. Anesth.* 3:23-26, 1989.
 - 40) Iwatsuki, N., Kaise, A., Koga, Y. et al.: Cardiovascular interaction between sevoflurane and nicardipine in open chest dogs. *J. Anesth.* 2:146-153, 1988.
 - 41) 高橋 浩, 豊澤公史, 由良正幸ほか: セボフルレンの脳圧に及ぼす影響. *麻酔* 36: 862-865, 1987.
 - 42) Scheller, M. S., Tateishi, A., Drummond, J. C. et al.: The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology* 68:548-551, 1988.
 - 43) Manohar, M.: Regional brain blood flow and cerebral cortical O₂ consumption during sevoflurane anesthesia in healthy isocapnic swine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 8:1268-1275, 1986.
 - 44) Manohar, M.: Regional distribution of porcine brain blood flow during 50% nitrous oxide administration. *Am. J. Vet. Res.* 46:831-835, 1985.
 - 45) 奥富俊之, 加藤清司, 池田和之: 無気肺犬におけるセボフルレンの肺循環に及ぼす影響. *麻酔* 36: 1580-1585, 1987.
 - 46) 島田宗明, 横井雅一, 粟野知子ほか: セボフルレンおよびエンフルレン麻酔の心エコー図による評価. *臨床麻酔* 11: 1557-1559, 1987.
 - 47) 古谷幸雄, 三浦芳則, 野村 実ほか: セボフルレン麻酔の循環動態に及ぼす影響. *臨床麻酔* 14: 473-476, 1990.
 - 48) 釘宮豊城, 河手良一, 長瀬真幸ほか: レーザードブラ血流計による吸入麻酔薬セボフルレン導入時末梢血流変化の測定. *医科学* 56: 562-565, 1986.
 - 49) Doi, M., Ikeda, K.: Sevoflurane anesthesia with adenosine triphosphate for resection of pheochromocytoma. *Anesthesiology* 70:360-363, 1989.