

原 著

胸部交感神経遮断下における心臓刺激伝導系に及ぼす各種吸入麻酔薬の影響

村上 富裕美*

要 旨

交感神経（心臓枝）遮断下の心臓刺激伝導系に及ぼす吸入麻酔薬の影響を検討する目的で、イヌ59頭を使用して以下の2つの実験を行った。実験1：胸部硬膜外麻酔による房室伝導抑制作用の要因を検討する。実験2：星状神経節切除による交感神経遮断下で、吸入麻酔薬が房室伝導に及ぼす影響を濃度依存性に検討する。フェンタニール 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ および酸素（50%）、窒素（50%）投与下に以下のパラメータ：自発洞周期（SCL）、房室結節内興奮伝導時間（AH 時間）、ヒスープルキンエ系興奮伝導時間（HV 時間）、房室結節有効不応期（ERP）、房室結節機能的不応期（FRP）を測定し、対照値とした。実験1より1%リドカイン溶液 0.2 ml/kg (2 mg/kg) 硬膜外注入では30分後にSCLは9%、AH時間は11%それぞれ延長し、FRPは15分後に5%以上の延長が認められた。同程度の血中濃度を得るようにリドカインを静脈内に投与しても、SCL、AH時間、FRPは有意な変化を認めなかった。これらの結果より胸部硬膜外麻酔による房室伝導抑制作用は交感神経（心臓枝）遮断作用によるもので、血中局所麻酔薬の直接作用ではないと考えられた。実験2からは、両側の星状神経節切除による交感神経遮断によって抑制された房室伝導は各種吸入麻酔薬の投与によりさらに抑制され、両者併用の効果は相加的效果と考えられた。吸入麻酔薬の種類では、エンフルレン、イソフルレン、ハロセンはその抑制効果に濃度依存性が認められたが、セボフルレンの抑制効果は軽度であり濃度依存性は認められなかつ

た。以上の結果から、胸部硬膜外麻酔などにより胸部交感神経が遮断された状態での吸入麻酔薬の投与は、胸部交感神経遮断と吸入麻酔薬の効果が相加的に作用し、麻酔薬の種類によっては濃度が濃い場合には房室伝導はより強力に抑制されるため、十分な注意が必要であることが示唆された。

はじめに

近年、全身麻酔の際に吸入麻酔薬と共に硬膜外麻酔を併用することが多くなっている。一般に全身麻酔の四要素（無痛、意識の消失、筋弛緩、有害反射の消失）を一種類の薬物で満たそうとすると、その薬物による著明な血圧低下、覚醒遅延などの作用が顕著となる。そこで、薬理作用の異なる複数の薬物を少量ずつ用いることによりそれぞれの特性を活かし、上記の四要素を満たし、しかも特定の薬物による好ましくない作用を軽減しようとする方法が選択される¹⁾。吸入麻酔薬は種々の程度の心筋収縮性の抑制作用や、心臓刺激伝導系の抑制作用を有している²⁾⁻¹⁰⁾。一方、胸部硬膜外麻酔は心臓刺激伝導系とくに房室伝導にたいして抑制的に働いて房室ブロックの原因となりうる¹¹⁾⁻¹³⁾。その機序は交感神経（心臓枝）遮断作用に因るものと推察されている。硬膜外麻酔による麻酔管理中、あるいは心臓刺激伝導系に異常を有する患者に吸入麻酔薬を安全に投与するうえで、その相互作用を検討することは極めて重要な課題である。本研究では、イヌにおいて胸部交感神経遮断モデルを作成し、これに各種の吸入麻酔薬を併用した場合の心臓刺激伝導系に及ぼす作用を検討した。

*北海道大学医学部麻酔学講座

方 法

7-20 kg のイヌ59頭を使用した。麻酔導入はサイアミラール 25 mg/kg の静脈内投与により行った。経口的気管内挿管後にベクロニウム 0.4 mg/kg を静脈内投与し、人工呼吸器 (Servo 900C, Siemens-Elema) を用いて調節呼吸とし、動脈血ガス分析 (ABL 300, Radiometer) により、動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO₂) を 35-40 mmHg に維持するように換気量を調節した。同時に動脈血酸素分圧 (PaO₂), pH を適時測定し、正常範囲内に維持した。体温は食道内プローブの使用によりテルモ社製電子体温計を用いて持続的に測定し、37-38°C に維持した。麻酔は半閉鎖式循環回路を用い、室素50%, 酸素50%で維持し、フェンタニール 5 µg/kg を静脈内投与した。吸入麻酔薬はそれぞれ較正された専用の気化器を用いて投与し、呼吸および吸気の吸入麻酔薬濃度は麻酔薬濃度測定装置 (5250 RGM, Ohmeda) にて持続的に測定した。左大腿動脈に 16 G のカテーテルを挿入し、動脈血圧を圧トランスデューサ (Statham P231D) を介して測定した。左大腿静脈に 16 G のカテーテルを挿入し、輸液および薬物投与に供した。輸液には乳酸加リンゲル液を用い、10 ml/kg/時間の速度で投与した。右大腿静脈からは USCI 社製のヒス束心電図用の双極カテーテルを、右外頸静脈からは右心房内に心房心電図用の双極カテーテルをそれぞれ挿入した。また、体表面からは心電図 (II誘導) を記録した。右開胸後、心房ペーシング用の双極カテーテル (ELECATH, USCI) を右心房壁に縫着した。刺激装置 (SEN-3201, 日本光電) を使用し、アイソレータ (SS-201J, 日本光電) の電圧は閾値の2倍で 330 msec の基本ペーシングを行った。全ての操作終了の30-60分後に、循環血行動態の安定を確認したうえで、以下のパラメータを測定して対照値とした。観察したパラメータは、自発洞周期: Sinus Cycle Length (SCL), 房室結節内興奮伝導時間: Atrium His Interval (AH 時間), ヒス・プルキンエ系興奮伝導時間: His Ventricle Interval (HV 時間), 房室結節有効不応期: Effective Refractory Period (ERP) of the AV node, 房室結節機能的不応期: Functional Refractory Period (FRP) of the AV node である。全てのパラメータは

TEAC 製データレコーダ (SR-30) に記録・収集の後に、日本光電社製データ処理用コントローラ (VV-640G) を用いて時間計測を行った。SCL の測定では呼吸性の変動を考慮し、吸気時と呼気時の両方で計測を行い、その平均値を採用した。AH 時間, HV 時間の測定は 330 msec の基本周期で行い、30秒以上のペーシングの後で成績の再現性を確認後に行った。ERP, FRP は心房早期刺激法に従って測定した¹⁴⁾。すなわち、330 msec の基本周期にて10拍の刺激波 S1 を出し、S1 に引き続く心房波を A1, ヒス束波を H1 心室波を V1 とする。11拍目に別の刺激装置 (SEN-3201) からの早期刺激 S2 を出し、S2 に引き続く心房、ヒス束、心室の興奮をそれぞれ A2, H2, V2 とした。S1S2 の間隔を 320 msec より 10 msec ずつ短縮していき、最小の H1H2 を房室結節の機能的な不応期、ヒス束に刺激が伝導しない最大の A1A2 を房室結節の有効不応期とした (Fig. 1)。心房スキンの途中で房室結節の有効不応期になる前に心房の有効不応期のために A2 がなくなることが多く、この場合は得られた最小の A1A2 を房室結節の有効不応期としたが正確な値ではないため、統計的有意性の検定は行わなかった。対照値を測定した後、以下の2つの実験を行った。

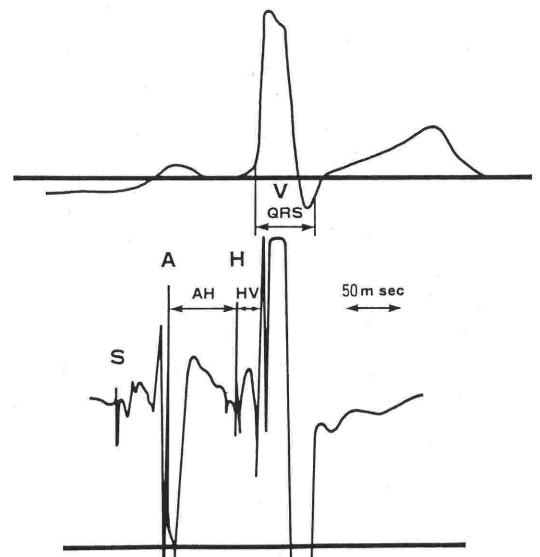


Fig. 1 Typical His bundle electrocardiogram. S: stimulation artifact, A: atrium depolarization, H: His bundle depolarization, V: ventricle depolarization.

〈実験1〉胸部硬膜外麻酔による房室伝導抑制作用が、交感神経（心臓枝）遮断作用によるものか、血中局所麻酔薬の直接作用によるものかを明らかにする目的で、イヌ14頭を2群に分けて使用した。18ゲージの Tuohy 針を用い、T₃₋₄ 間で硬膜外腔穿刺を施行し、カテーテルを頭側に 3 cm 挿入した。硬膜外腔は生理食塩水を用いた抵抗消失法にて確認した。TEL 群 (thoracic epidural lidocaine:n=7) では、メチレンブルーを加えた 1%リドカイン溶液を 0.2 ml/kg (2 mg/kg) 硬膜外に注入した。IVL 群 (intravenous lidocaine:n=7) では、1%リドカイン 1 mg/kg の静脈内投与に引き続き、1 mg/kg/hr の速度で持続的に静脈内に投与した。エンフルレン 1 MAC (MAC:minimum alveolar concentration. 皮膚切開を加えたときに50%のイヌが体動を示さない1気圧下の肺胞濃度を、イヌの 1 MAC とする) 投与のもとで各対照値を測定した。その後、両群においてリドカイン投与の15, 30, 60, 90, 120分後に各パラメータと血中のリドカイン濃度を測定した。全ての測定が終了した後で、TEL 群では硬膜外腔を開いてメチレンブルーの広がりを確認した。血中のリドカイン濃度は高速液体クロマトグラフィ (HPLC, shimadzu LC-6A) にて測定した。

〈実験2〉(1). 星状神経節を局所麻酔薬でブロックした場合と星状神経節を切除した場合の胸部交感神経遮断作用を比較する目的で、イヌ11頭を2群に分けて使用した。SGn 群 (stellate ganglionectomy:n=6) は開胸のもとで両側の星状神経節を切除し、SGB 群 (stellate ganglion block:n=5) では両側の星状神経節をそれぞれ1%のリドカイン 2 ml でブロックし、対照値を測定した後にイソフルレンを 0.5, 1.0, 1.5 MAC 投与し、各パラメータを測定した。(2).(1)の結果を得た後に、胸部交感神経遮断を的確に得るために両側の星状神経節を切除する方法を選択した。この状態のもとでの各種の吸入麻酔薬を併用した時の相互作用を検討することを目的とした。イヌ34頭を2群に分けて以下の実験を行った。1群 (SGn(+):n=23) では開胸し、両側の星状神経節を切除した。2群 (SGn(-):n=17) では開胸のみを行った。対照値を測定した後にエンフルレン (A群)、イソフルレン (B群)、セボフルレン (C群)、

ハロセン (D群) をそれぞれ 0.5, 1.0, 1.5 MAC の濃度で投与し、各パラメータを測定した。また、交感神経ブロックの効果を温度上昇から検討し、前脚と後脚の温度を深部体温計 (CORETEMP, テルモ) にて測定した。

測定された全ての成績は平均値±標準誤差で表現した。統計学的検定には two-way ANOVA を使用し、p<0.05 を推計学的に有意と判定した。

結果

〈実験1〉TEL 群では全てのイヌでメチレン

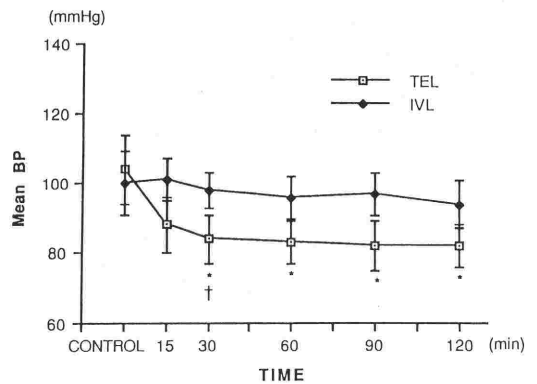


Fig. 2 Effects of TEL and IVL on mean BP. TEL: thoracic epidural lidocaine, IVL: intravenous lidocaine, BP: blood pressure. Bars indicate SEM. *p<0.05 compared with control value. †p<0.05 TEL vs IVL.

Table 1 Value of each parameter in TEL and IVL groups.

		SCL	AH	HV	FRPoAVN	ERPoAVN
CONTROL	TEL	504±49	70±8	21±0.6	243±14	188±8
	IVL	468±28	67±10	21±0.8	261±11	180±5
5 min	TEL	515±48	73±9	21±0.7	247±16	182±11
	IVL	481±29	65±10	21±0.8	261±11	184±4
15 min	TEL	528±45	74±9	22±0.7	256±14*	188±14
	IVL	473±28	66±10	21±0.7	257±10	183±4
30 min	TEL	550±47*	78±9*	22±0.7	260±18*	188±15
	IVL	481±27	65±9	21±0.7	258±10	186±4
45 min	TEL	551±49*	80±12*	22±0.6	258±18*	188±13
	IVL	493±31	67±9	21±0.6	255±12	188±4
60 min	TEL	570±49*	83±13*	22±0.6	260±18*	191±12
	IVL	485±37	65±8	22±0.8	255±11	188±3
90 min	TEL	584±52*	86±13*	23±0.6	266±19*	191±14
	IVL	499±40	66±9	22±0.8	258±6	191±4
120 min	TEL	601±53*	89±12*	22±0.5	272±17*	201±13
	IVL	528±34*	68±9	22±0.5	267±6	197±5

TEL: thoracic epidural lidocaine, IVL: intravenous lidocaine. SCL: synus cycle length, AH: atrium His interval, HV: His ventricle interval, FRP: functional refractory period, ERP: effective refractory period, AVN: atrioventricular node. *P<0.05 compared with control value.

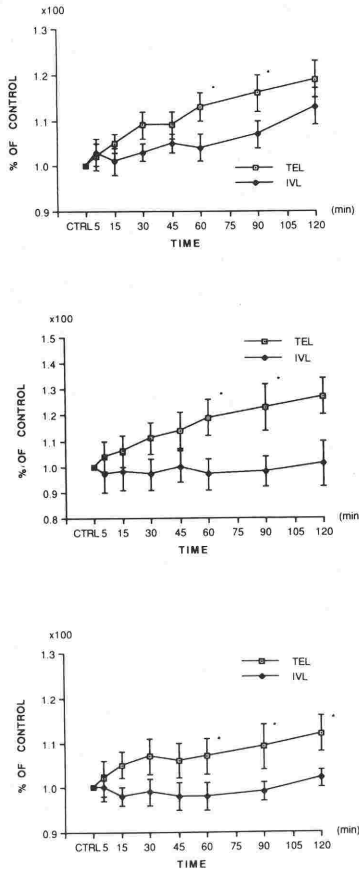


Fig. 3 Effects of TEL and IVL on SCL (top panel), AH (middle panel), and FRP of AVN (bottom panel) over two hours. TEL: thoracic epidural lidocaine, IVL: intravenous lidocaine, SCL: Sinus cycle length, AH: atrial His length, FRP: function refractory period, AVN: atrioventricular node, CTRL: control. Bars indicate SEM. *p<0.05 TEL vs IVL.

ブルーは T₁-T₄ の領域に認められた。血圧の変化を Fig. 2 に、各パラメーターの値と変化をそれぞれ Table 1, Fig. 3 に示す。TEL 群ではリドカイン注入後に心拍数と血圧は徐々に減少あるいは低下したが、対照値の80%以下にはならなかった。一方、IVL 群ではリドカインを投与しても心拍数と血圧に変化はなかった。両群の対照値に差はみられなかった。TEL 群では30分後に SCL は9%、AH 時間は11%それぞれ延長した。FRP は15分後に5%以上の延長が認められた。IVL 群

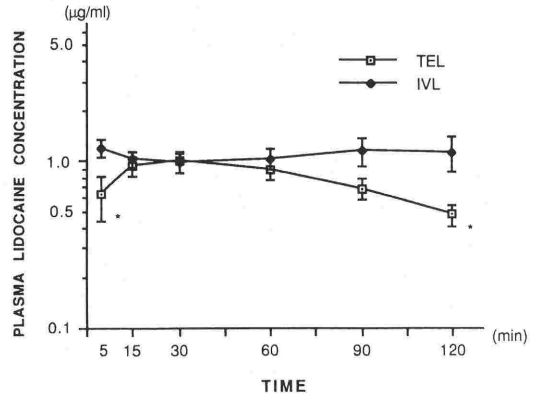


Fig. 4 Plasma lidocaine concentration ($\mu\text{g/ml}$). TEL: thoracic epidural lidocaine, IVL: intravenous lidocaine. Bars indicate SEM. *p<0.05 TEL vs IVL.

では、SCL, AH 時間, FRP とともに延長しなかった。HV 時間, ERP は両群とも変化はなかった。血中リドカイン濃度の変化を Fig. 4 に示す。2 群において、リドカイン投与の5-15分後に最高濃度に達した。最高血中濃度は TEL 群では $1.57 \mu\text{g/ml}$ であり、IVL 群では $1.86 \mu\text{g/ml}$ であった。平均濃度は TEL 群で 0.48 ± 0.07 から $1.00 \pm 0.14 \mu\text{g/ml}$ であり、IVL 群では 0.98 ± 0.13 から $1.21 \pm 0.51 \mu\text{g/ml}$ であった。15分後から90分後まで、両群の血中リドカイン濃度に有意な差異はなかった。

〈実験2〉両側の星状神経節を切除あるいはブロックし、イソフルレンを投与したときの各パラメーターの値を Table 2 に、変化を Fig. 5 に示す。2 群間に有意な差はみられなかった。SgN 群では両側の星状神経節切除により一時的な血圧の上昇と心拍数の増加が認められたが、約15分で安定

Table 2 Value of each parameter in SgN and SGB groups.

		SCL	AH	HV	FRP of AVN	ERP of AVN
Before	SgN	422±20	50±3	20±0.5	231±4	179±7
	SGB	420±13	46±3	20±0.4	225±5	178±6
After	SgN	515±25	61±3	21±0.7	236±2	186±8
	SGB	496±10*	66±2	22±0.5	242±8	185±7
MAC	0.50 SgN	565±22*	73±5	23±0.6	258±9	187±8
	SGB	554±15*	67±4	21±0.6	249±6	184±9
1.00	SgN	599±19*	82±4*	23±0.7	293±8*	189±10
	SGB	588±12*	73±3*	22±0.4	261±6*	188±6
1.50	SgN	667±18*	89±4*	24±0.6	316±9*	197±8
	SGB	600±16*	73±3*	22±0.5	281±9*	191±6

SgN: stellate ganglionectomy, SGB: stellate ganglion block, MAC: minimum alveolar concentration. Abbreviations are same as table 1. *P<0.05 compared with value of before SgN or SGB.

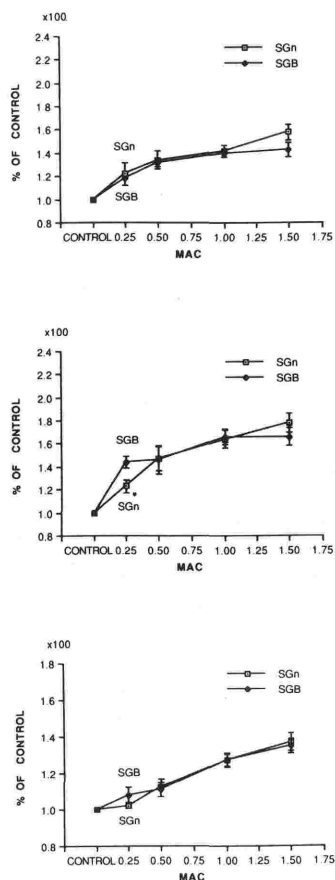


Fig. 5 Effects of isoflurane with SGn and SGB on SCL (top panel), AH (middle panel), and FRP of AVN (bottom panel).

SGn: stellate ganglionectomy, SGB: stellate ganglion block, MAC: minimum alveolar concentration, SCL: Sinus cycle length, AH: atrial His length, FRP: function refractory period, AVN: atrioventricular node. Bars indicate SEM.

* $p < 0.05$ SGn vs SGB.

した。星状神経節切除前では前脚と後脚の温度差はなかった。両側の星状神経節を切除することにより、前脚の温度は上昇し、後脚との温度差は平均 0.5 °C であった。両側の星状神経節を切除したことにより、血圧は平均19.7%低下した (Fig. 6)。両側星状神経節切除群 (1群) と対照群 (非切除群: 2群) に、それぞれ4種類の吸入麻酔薬を投与した時の各パラメータの値を Table 3, 4, 5, 6 に、変化を Fig. 7, 8, 9, 10 に示す。A群(セボフルレン投与群) (Table 3, Fig. 7): 1群では

SCL は 0.5 MAC 以上で、AH 時間は 1.5 MAC 以上で、FRP は 1.0 MAC 以上で有意な延長を認めた。2群では SCL, AH 時間, FRP とも有意な延長はなかった。B群 (イソフルレン投与群) (Table 4, Fig. 8): 1群では SCL は 0.5 MAC 以上で、AH 時間, FRP は 1.0 MAC 以上で有意な延長を認めた。2群では SCL, AH 時間は 1.0 MAC 以上で、FRP は 1.5 MAC 以上で延長した。C群 (エンフルレン投与群) (Table 5, Fig. 9): 1群では SCL は 0.5 MAC 以上で、AH 時間, FRP は 1.0 MAC 以上で有意な延長を認めた。2群では SCL, FRP は 1.5 MAC 以上で、AH 時間は 1.0 MAC 以上で延長した。D群 (ハロセン投与群) (Table 6, Fig. 10): 1群では SCL, AH 時間, FRP とも 0.5 MAC 以上で有意な延長を認めた。2群では SCL, AH 時間, FRP とも 1.0 MAC 以上で延長した。全ての群で HV 時間, ERP には変化を認めなかった。

考 察

近年、臨床麻酔において吸入麻酔薬に硬膜外麻酔を併用する方法が多く応用されてきている。手術中の吸入麻酔薬の濃度軽減や麻酔からの早期覚醒、術後の鎮痛、および肺合併症の頻度の低下などの面からその意義は大きい。しかし、吸入麻酔薬は種々の程度で心筋収縮性および心刺激伝導系を抑制する²⁾⁻¹⁰⁾。一方、硬膜外麻酔は胸椎上部の交感神経にまで麻痺が及ぶと、心臓促進神経のブロックのため刺激伝導系とくに房室伝導に対して抑制的に働くとされる¹¹⁾⁻¹³⁾。硬膜外麻酔単独および吸入麻酔薬単独の心刺激伝導系に対する作用に関してはこれまでも報告が見られるが^{2) -13)}、硬膜外麻酔あるいは胸部交感神経遮断と各種の吸入麻酔薬との房室伝導に及ぼす相互作用についての詳細な研究はあまりない。これらの房室伝導の抑制は麻酔中に突発的な房室ブロックを引き起こす要因となることが危惧され、その相互作用についての質的および濃度依存性の研究が必要と考えられる。

房室伝導に関する研究ではヒス束心電図が重要な役割を果たすが、イヌでこのヒス束心電図を記録するためには意識下では極めて困難である。また、AV 時間は心拍数が増加することによって延長する¹⁵⁾ ために、AH 時間, HV 時間, FRP,

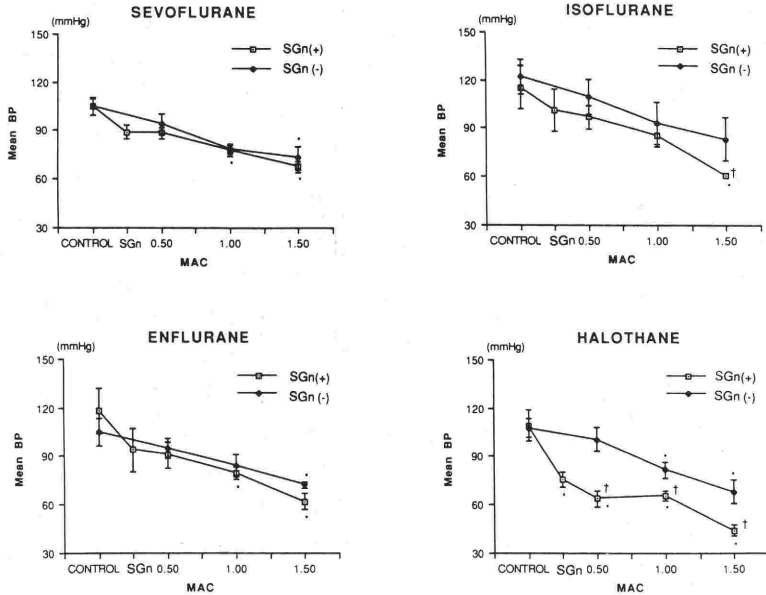


Fig. 6 Effects of volatile anesthetics with SGn on mean BP.
 SGn: stellate ganglionectomy, MAC: minimum alveolar concentration, BP: blood pressure. Bars indicate SEM.
 *p<0.05 compared with control value.
 †p<0.05 SGn(+) vs SGn(-).

Table 3 Value of each parameter in sevoflurane with or without SGn.

		SCL	AH	HV	FRP of AVN	ERP of AVN
CONTROL	1	415±11	49±6	21±0.6	241±7	180±5
	2	441±19	40±3	21±0.7	222±15	180±8
SGn	1	491±33	61±5	21±0.7	253±8	186±8
	2					
MAC 0.50	1	541±21*	62±5	22±0.6	266±6	188±5
	2	450±12	37±5	21±0.8	241±13	180±11
1.00	1	578±25*	62±4	22±0.5	267±5*	188±4
	2	517±21	47±9	22±0.7	259±9	186±8
1.50	1	605±22*	71±5*	23±0.7	276±8*	201±8
	2	569±26	54±9	22±0.3	270±2	191±3

Mean±SEM (min)

SGn: stellate ganglionectomy, MAC: minimum alveolar concentration.
 1: SGn(+), 2: SGn(-).
 Abbreviations are same as table 1.
 *P<0.05 compared with control value.

Table 4 Value of each parameter in isoflurane with or without SGn.

		SCL	AH	HV	FRP of AVN	ERP of AVN
CONTROL	1	422±20	50±3	20±0.5	231±4	179±7
	2	418±14	49±3	19±0.4	225±5	176±5
SGn	1	515±25	61±3	21±0.7	236±2	186±8
	2					
MAC 0.50	1	565±22*	73±5	23±0.6	258±9	187±8
	2	443±16	46±5	20±0.7	246±6	180±11
1.00	1	599±19*	82±4*	23±0.7	293±8*	189±10
	2	522±11*	74±4	22±0.5	258±9	186±6
1.50	1	667±18*†	89±4*	24±0.6	316±9*	197±8
	2	573±16*	76±3*	22±0.6	278±7*	188±7

Mean±SEM (msec)

SGn: stellate ganglionectomy, MAC: minimum alveolar concentration.
 1: SGn(+), 2: SGn(-).
 Abbreviations are same as table 1.
 *P<0.05 compared with control value.
 †P<0.05 1 vs 2.

ERP を測定するためには心拍数を一定にすることが条件となる。したがって、安定した心房ペーシングを行うためには開胸下でのペーシングが必要となる。対照値を求めるための基礎麻酔として、今回の研究ではフェンタニールの静脈内投与を選択し、気管内挿管にはサイアミラルルの静脈内投与を用いた。サイアミラルルは静脈内投与の場合には30-60分後には房室伝導にはほとんど影響を与えないと報告されている¹⁶⁾。フェンタニールは臨

床的には心臓手術において多く用いられているが、中枢性の迷走神経刺激作用や交感神経興奮の減少作用により心拍数の減少が引き起こされる¹⁷⁾⁻²⁰⁾。フェンタニール 20 µg/kg は SCL, AH, FRP を有意に延長させる²¹⁾ が、5 µg/kg は最小鎮痛量とされ、この量では心・循環系にはほとんど影響を及ぼさず²²⁾⁻²⁴⁾、刺激伝導系への影響は無視できると考えられる。また、研究中イヌの筋弛緩を得る目的で使用したバクロニウムは心・血管

Table 5 Value of each parameter in enflurane with or without SGn.

		SCL	AH	HV	FRP of AVN	ERP of AVN
CONTROL	1	428±15	54±3	21±0.6	240±4	180±5
	2	420±13	48±2	20±0.6	239±3	176±7
SGn	1	535±21	74±4	21±0.7	245±2	186±8
	2					
MAC 0.50	1	590±19*	77±4	22±0.8	266±6	188±8
	2	458±12	54±3	21±0.3	263±8	180±11
1.00	1	624±17*	89±6*	23±0.7	321±3*	191±6
	2	525±21*	71±4	22±0.5	272±3	186±6
1.50	1	646±25*	93±4*	23±0.7	322±3*	201±10
	2	567±12*	75±3	22±0.6	287±6	188±7

Mean±SEM (msec)

SGn: stellate ganglionectomy, MAC: minimum alveolar concentration.
1: SGn(+), 2: SGn(-).
Abbreviations are same as table 1.
*P<0.05 compared with control value.

Table 6 Value of each parameter in halothane with or without SGn.

		SCL	AH	HV	FRP of AVN	ERP of AVN
CONTROL	1	425±20	56±4	18±0.4	240±4	182±7
	2	430±15	53±4	17±0.5	232±5	179±6
SGn	1	637±24	93±4*	21±0.7	271±5	186±8
	2					
MAC 0.50	1	625±21*	92±8*	22±0.4	300±9*	187±7
	2	507±15	70±5	19±0.7	255±7	183±6
1.00	1	622±27*	110±7*	22±0.8	329±13*	189±11
	2	520±12*	82±5*	20±0.4	290±9*	185±8
1.50	1	799±25*†	125±6*	24±0.6	343±12*	197±8
	2	636±22*	105±6*	22±0.8	306±15*	188±12

Mean±SEM (msec)

SGn: stellate ganglionectomy, MAC: minimum alveolar concentration.
1: SGn(+), 2: SGn(-).
Abbreviations are same as table 1.
*P<0.05 compared with control value.
†P<0.05 1 vs 2.

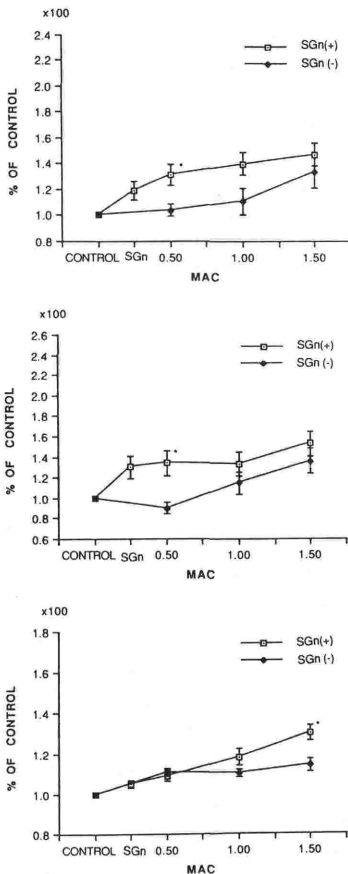


Fig. 7 Effects of sevoflurane with SGn on SCL (top panel), AH (middle panel), and FRP of AVN (bottom panel).

SGn: stellate ganglionectomy, MAC: minimum alveolar concentration, SCL: Sinus cycle length, AH: atrial His length, FRP: function refractory period, AVN: atrioventricular node. Bars indicate SEM.

*p<0.05 SGn(+) vs SGn(-).

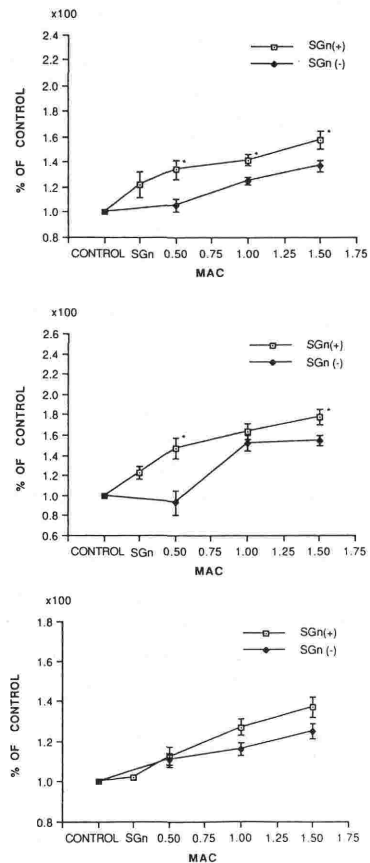


Fig. 8 Effects of isoflurane with SGn on SCL (top panel), AH (middle panel), and FRP of AVN (bottom panel).

SGn: stellate ganglionectomy, MAC: minimum alveolar concentration, SCL: Sinus cycle length, AH: atrial His length, FRP: function refractory period, AVN: atrioventricular node. Bars indicate SEM.

*p<0.05 SGn(+) vs SGn(-).

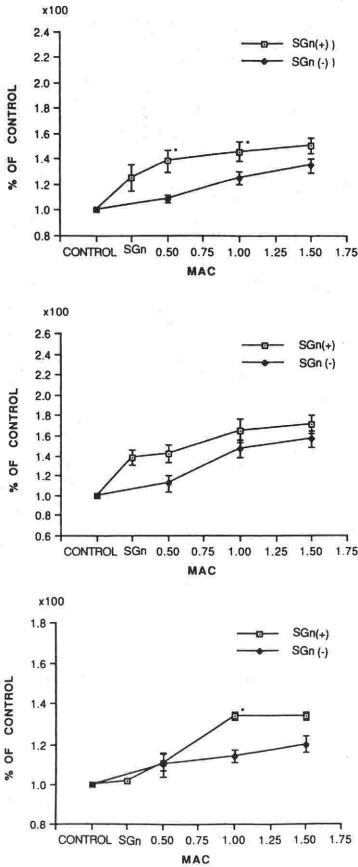


Fig. 9 Effects of enflurane with SGn on SCL (top panel), AH (middle panel), and FRP of AVN (bottom panel).

SGn: stellate ganglionectomy, MAC: minimum alveolar concentration, SCL: Sinus cycle length, AH: atrial His length, FRP: function refractory period, AVN: atrioventricular node. Bars indicate SEM.

*p < 0.05 SGn(+) vs SGn(-).

系には大きな変化を及ぼさず、今回使用した量ではその影響を無視できるものといえる。動脈血ガス分析により、PaO₂, PaCO₂, pH が生理的範囲内にあることを確認し、また体温、輸液量も生理的範囲を逸脱しないよう管理した。したがって、これらの刺激伝導系に及ぼす影響も無視できるものと考えられる。

硬膜外麻酔による循環系の変化は Bromage により要約されているが²⁵⁾、刺激伝導系に関しては以下の2点が重要と考えられる。①第4胸髄以上

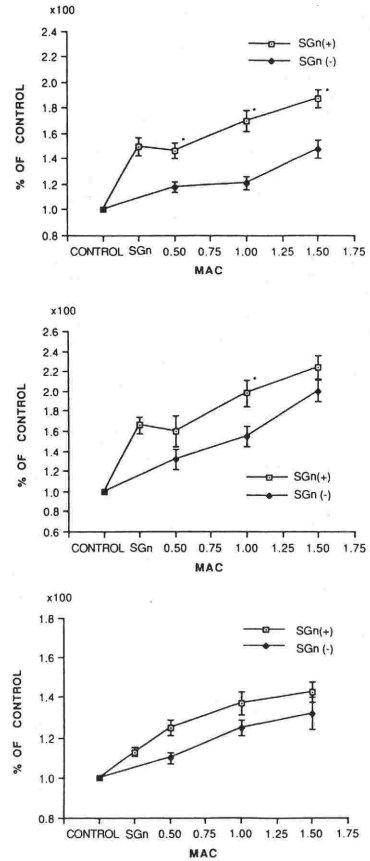


Fig. 10 Effects of halothane with SGn on SCL (top panel), AH (middle panel), and FRP of AVN (bottom panel).

SGn: stellate ganglionectomy, MAC: minimum alveolar concentration, SCL: Sinus cycle length, AH: atrial His length, FRP: function refractory period, AVN: atrioventricular node. Bars indicate SEM.

*p < 0.05 SGn(+) vs SGn(-).

の交感神経にまで麻痺が及ぶと、心臓促進神経のブロックのため、徐脈や心拍出量の減少が起こる。②局所麻酔薬が血管内に吸収されると、血流を介して心臓の受容体に濃度依存性に作用し、心拍出量を減少させる。リドカインはヒスープルキンエ線維の ERP を短縮することが知られており²⁶⁾⁻²⁸⁾、胸部硬膜外腔にリドカインを投与した場合には、交感神経心臓枝のブロックの作用に加えて、その際の血中リドカインによる刺激伝導系への影響が考えられる。本研究では胸部硬膜外にリ

ドカインを投与した後、血中濃度は約15分でピークに達した。このことは、Scott らの報告^{29), 30)}と一致している。Mayumi らは、成人の胸部硬膜外腔 (T₇₋₈) に2%リドカインを10 ml (約4 mg/kg) 投与した場合、その血中濃度は10分後に最高値に達したと報告³¹⁾しているが、注入速度による影響³⁰⁾が考えられ、今回の成績との相違はわずかであると思われる。最高血中濃度は本研究 (2 mg/kg) では1.57 µg/ml であり、Mayumi らの報告³¹⁾ (4 mg/kg) では4.11 µg/ml であった。実験1で、胸部硬膜外腔 (T₃₋₄) への1%リドカイン 2 mg/kg の投与は30分後の SCL, AH 時間を有意に延長させた。しかし、これと同程度の血中濃度を得るようにリドカインを静脈内投与した場合には、刺激伝導時間に変化はなかった。したがって、胸部硬膜外麻酔による房室伝導抑制作用はその一義的な効果である交感神経 (心臓枝) 遮断作用によるもので、血中局麻薬の直接作用ではないことが明らかにされた。また、TEA 下のイヌに1 MAC のエンフルレンを投与した場合、SCL, AH 時間, FRP は有意に延長することが認められた。

実験2では、両側の星状神経節切除による胸部交感神経遮断のもとでのエンフルレンを含む吸入麻酔薬の心臓刺激伝導系への効果を、各麻酔薬を低濃度から高濃度まで段階的に投与することで濃度依存性の効果を検討することを目的とした。実験時間は2時間に及ぶが、硬膜外腔に2%リドカインを投与した場合には、45分程度で2分節ほど知覚麻痺範囲の減少が生じる³²⁾。このため、局所麻酔薬によるブロックで安定した効果を持続的に得ることは困難と考えられた。実験1の結果から胸部硬膜外麻酔による房室伝導抑制作用は交感神経 (T₁₋₄) 遮断作用によるものであることが明らかになったので、長時間の安定した、しかも的確な交感神経遮断効果を得る目的で両側の星状神経節切除を施行することにした。その前段階として、両側の星状神経節を局所麻酔薬でブロックした場合 (SGB 群) と両側の星状神経節を切除した場合 (SGn 群) で、それぞれの効果に差異があるかどうかを確認した。その結果、SGn 群と SGB 群ではイソフルレン 1.0 MAC まではほぼ同等の交感神経遮断効果が得られた。SGB 群では、イソフルレン 1.5 MAC で抑制効果は増強しなかつ

た。

リドカインの半減期は100分であり、リドカインを用いて神経ブロックを行った場合、神経線維・ブロック部位などの違いにより若干の差はあるが、作用発現までは3分から15分かかり、その効果は60分から120分持続するとされる³³⁾。1.5 MAC でのパラメータ測定時は、星状神経節ブロック後約1時間経過しており、ブロックの効果が消失してきたためと思われる。また、切除直後の一時的な血圧の上昇と心拍数の増加は、手術的処置操作による交感神経の刺激作用と考えられた。星状神経節はイヌでもっとも大きな交感神経節で第一肋間に存在しており、T₁ から T₃、時として T₄ の脊髄神経からの神経叢を受け取る。星状神経節への節前線維はさらに T₅ の脊髄レベルから始まることもあるが、両側の星状神経節切除により実験1とほぼ同等の交感神経遮断効果を期待できる。星状神経節切除は直視下で行ったが、前脚と後脚の深部体温を測定することによりその効果を多角的に確認した。前脚の温度は星状神経節を切除することにより平均 0.5°C 上昇した。交感神経遮断により血管が拡張し、血流が増加した効果と判断され、交感神経は的確に遮断されていたことが証明された。

吸入麻酔薬の投与は、Kazama らにより測定されたイヌの MAC³⁴⁾ を基準にした。吸入麻酔薬による房室伝導抑制の機序としては興奮性細胞膜へのカルシウム流入抑制³⁵⁾⁻³⁷⁾が有力視されているが、プルキンエ線維内とプルキンエ・筋接合部での興奮伝達に及ぼす影響を比較すると、プルキンエ線維内での伝導遅延は活動膜の変化によるものであるが、プルキンエ・筋接合部での伝導抑制には細胞間結合の低下が関与している³⁸⁾ という報告もある。房室伝導に対する吸入麻酔薬の効果は、低濃度ではセボフルレン、イソフルレンの効果はエンフルレン、ハロセンに比較して軽度であった。高濃度の場合には、セボフルレンの効果は低濃度の場合と同様に軽度であったが、イソフルレン、エンフルレンの効果はほぼ同程度であり、ハロセンではやや強力であることが認められた。実験1で得られたエンフルレンと TEA を併用した場合の房室伝導系に及ぼす影響と、実験2で1 MAC のエンフルレンと SGn を併用した場合の成績は、ほぼ一致していたことから、エンフルレン麻酔の

もとの TEA と SGn では房室伝導系に対して同程度の抑制効果を示すことが確認できた (Table 1, Table 5 参照). したがって, エンフルレン以外の吸入麻酔薬を SGn と併用した場合にも, その効果は TEA と併用した場合と同様の結果を示すと考えられる.

横田¹⁶⁾ は, セボフルレン, イソフルレン, エンフルレン, ハロセンの房室伝導に対する効果は質的には同等であり, 作用の力価はハロセンとエンフルレンがやや強く, セボフルレンとイソフルレンではほぼ同じと報告した. Wilton らの報告でもエンフルレンの房室伝導抑制作用がハロセン, イソフルレンよりも強力である³⁹⁾ としている. これらの成績と本研究の結果との相違点は, 横田は吸入麻酔薬の濃度を約 1 MAC の点でのみ比較しており, 濃度による変化をみていないこと, Wilton らは使用したエンフルレンの濃度が 3.3% と高濃度であったことが大きく関与していると思われる. セボフルレン, イソフルレン, エンフルレンでは FRP は 0.5 MAC まで 1 群 (SGn(+)) と 2 群 (SGn(-)) 群) でほとんど差異がなかったが, 1 MAC 以上の濃度ではその差異は開大した.

今回の研究では, 麻酔作用が同力価の濃度で比較するために, 各吸入麻酔薬の単位は MAC を用いている. 麻酔作用が等力価であっても, 房室伝導に対する各吸入麻酔薬の効果は必ずしも同等に評価できないかもしれないが, ハロセン, イソフルレン, エンフルレンでは濃度依存性に房室伝導を抑制し, その効果は 1.0 MAC 以上で有意であるとの結論が得られた. 吸入麻酔薬の効果を単独投与と SGn 下との間で比較するために, SGn 群では吸入麻酔薬投与時の値から SGn 施行後の値を差し引いた値と, 非 SGn 群では吸入麻酔薬投与時の値から対照値を差し引いた値を求め, 検討した. これらの値はほぼ同値であったことから, 吸入麻酔薬と SGn の房室伝導に及ぼす効果は相加的に働くかと判断された.

イソフルレン, ハロセン, エンフルレンでは基本ペーシングが不可能となるイヌがあり, このようなイヌは統計的処理から外したために, イソフルレン, ハロセン, エンフルレンの房室伝導に対する抑制作用は本来の力価よりもやや弱く評価されていると思われる. 従来使用されてきたハロセ

ン, エンフルレンにイソフルレン, セボフルレンが加わり, 臨床麻酔における硬膜外麻酔とこれらの吸入麻酔薬の併用は今後さらに拡大するものと推測される. とくに心・刺激伝導系に異常を有する患者などに硬膜外麻酔と吸入麻酔薬の併用による麻酔をより安全に施行するためには, その相互作用を理解し, 危険域を推察することは臨床重要と思われる. 今回の成績は, このような症例を含めての臨床麻酔において, 貴重な示唆を与えるものと考えられる.

心臓への影響が最も軽度とされているセボフルレンにおいても, 胸部硬膜外麻酔と併用した場合には低濃度から SCL の延長が認められ, 房室伝導抑制の可能性が示唆された. SCL の変化は洞房結節の自動能, 迷走神経, 交感神経, 体液因子が大きく関与しており SCL の延長をどう評価するかは単純ではない. イヌの MAC (%)³⁴⁾ とヒトの MAC (%) を比較すると, セボフルレン, イソフルレン, ハロセンはほぼ同じであるが, エンフルレンはイヌでは 2.2, ヒトでは 1.68 と差がある. イヌによる本研究の結果を, そのままヒトの場合に当てはめることには無理があることも確かであろう. すなわち, 臨床使用の際に硬膜外麻酔を併用すると 1.0 MAC 以上で房室伝導を有意に抑制するとは一概には結論できないと考えられる. しかしながら, 本研究の結果から, ヒトにおいて胸部硬膜外麻酔により交感神経心臓枝がブロックされている状態では, 1.0 MAC 以上の吸入麻酔薬を使用する場合にはその相互作用が危惧され, 慎重に投与する方が安全であることが示唆された.

結 論

- (1) エンフルレン麻酔の下での胸部硬膜外麻酔による房室伝導抑制作用は, その第一義的な効果である交感神経 (心臓枝) 遮断作用によるもので, 血中局所麻酔薬の直接作用ではない.
- (2) 両側の交感神経 (心臓枝) を遮断したイヌでの吸入麻酔薬による心臓刺激伝導系の抑制は相加的であり, セボフルレンが最も軽度であった. エンフルレン, イソフルレン, ハロセンによる抑制効果には濃度依存性が認められた.

本論文の一部は第11回日本循環制御医学会総会 (平成2年2月, 札幌市) および第38回日本麻酔

学会総会（平成3年3月，大阪市）において発表した。

謝 辞

本研究に際し，御懇篤なる御指導と御校閲を賜った北海道大学医学部麻酔学講座・劔物 修教授に深甚なる謝意を表します。本研究における局所麻酔薬の血中濃度測定に関して御教示いただきました北海道大学医学部付属病院薬剤部・宮崎勝巳教授に深謝いたします。本研究の遂行に終始御協力，御援助いただきました麻酔学講座の諸兄ならびに文部技官・石川勝清氏に感謝いたします。

参考文献

- 1) 青野 允：局所麻酔と全身麻酔，高橋長雄・劔物修編：New 麻酔科学。南江堂，東京，12頁，1989年。
- 2) Kemmotsu, O., Hashimoto, Y., Shimosato, S.: Inotropic effects of isoflurane on mechanics of interaction in isolated cat papillary muscles from normal and failing hearts. *Anesthesiology* 39: 470-477, 1973.
- 3) Atlee, J. L., Rusy, B. F.: Halothane depression of A-V conduction studied by electrograms of the bundle of His in dogs. *Anesthesiology* 36: 112-118, 1972.
- 4) Atlee, J. L., Rusy, B. F.: Atrioventricular conduction times and atrioventricular nodal conductivity during enflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 47:498-503, 1977.
- 5) Pratila, M. G., Pratilas, V.: Anesthetic agents and cardiac electromechanical activity. *Anesthesiology* 49:338-360, 1978.
- 6) Atlee, J. L., Brownlee, S. W., Burstrom, R. E.: Conscious-state comparisons of the effects of inhalation anesthetics on specialized atrioventricular conduction time in dogs. *Anesthesiology* 64: 703-710, 1986.
- 7) Krishna, G., Paradise, R. R.: Mechanism of chronotropic effects of volatile inhalational anesthetics. *Anesth. Analg.* 56:173-181, 1977.
- 8) Morrow, D. H., Logic, J. R., Haley, J. V.: Antiarrhythmic anesthetic action I: The effect of Halothane on canine intracardiac impulse conduction during sinus rhythm. *Anesth. Analg.* 56: 187-193, 1977.
- 9) Atlee, J. L., Alexander, S. C.: Halothane effects on conductivity of the AV node and His-Purkinje system in the dog. *Anesth. Analg.* 56:378-385, 1977.
- 10) Atlee, J. L., Rusy, B. F., Kreul, J. F., et al.: Supraventricular excitability in dogs during anesthesia with halothane and enflurane. *Anesthesiology* 49:407-413, 1978.
- 11) Ottesen, S., Renck, H., Jynge, P.: Thoracic epidural analgesia. *Acta Anaesthesia Scand. Suppl.* 69:1-16, 1978.
- 12) Hotvedt, R., Platou, E. S., Refsum, H.: Electrophysiological effects of thoracic epidural analgesia in the dog heart in situ. *Cardiovasc. Res.* 17:259-266, 1983.
- 13) Hotvedt, R., Refsum, H., Platou, E. S.: Cardiac electrophysiological and hemodynamic effects of β -adrenoceptor blockade and thoracic epidural analgesia in the dog. *Anesth. Analg.* 63:817-824, 1984.
- 14) Domato, A. N., Aktar, M., Ruskin, J., et al.: Gap phenomena: antegrade and retrograde, Wellens, H. J. J., et al.: the conduction system of the heart. *Stenfert Kroese, Leiden*, 504, 1976.
- 15) Domato, A. N., Hau, S. H., Bobb, G. A.: Recording of AV nodal activity in the intact dog heart. *Am. Heart J.* 80:353-366, 1970.
- 16) 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。北海道医学雑誌 64：43-54, 1989.
- 17) Eisele, J. H., Reitan, J. A., Torten, M., et al.: Myocardial sparing effect of fentanyl during halothane anesthesia in dogs. *Brit. J. Anaesth.* 47:934-940, 1975.
- 18) Reitan, J. A., Stengert, K. B., Wymore, M. L., et al.: Central vagal control of fentanyl-induced bradycardia during halothane anesthesia. *Anesth. Analg.* 57:31-36, 1978.
- 19) Fracke, J. W., Davis, L. J., Fracke, W. E., et al.: Effects of fentanyl and diazepam in dogs deprived of autonomic tone. *Anesth. Analg.* 64: 1053-1059, 1985.
- 20) Inoue, K., Samodelov, L. F., Arndt, J. O.: Fentanyl activates a particular population of vagal efferents which are cardioinhibitory. *Arch. Pharmacol.* 312:57-61, 1980.
- 21) 横田 祥，瀧川千鶴子，中村 功，他：フェンタニール単独およびベラパミルとの併用の房室伝導系に及ぼす影響。循環制御 8：529-534, 1987.
- 22) Grell, F. L., Koons, R. A., Denson, J. S.: Fentanyl in anesthesia: a report of 500 cases. *Anesth. Analg.* 49:523-532, 1970.
- 23) Graves, C. L., Downs, N. H., Browne, A. B.: Cardiovascular effects of minimal analgesic quantities of Innover®, fentanyl, and droperidol in man. *Anesth. Analg.* 54:15-23, 1975.
- 24) Tammisto, T., Takki, S., Toikka, P.: A comparison of the circulatory effects in man of the analgesics fentanyl, pentazosine and pethidine. *Brit. J. Anaesth.* 42:317-324, 1970.
- 25) Bromage, P. R.: Physiology and pharmacology epidural analgesia: a review. *Anesthesiology* 28: 592, 1967.
- 26) Davis, L. D., Temte, J. V.: Electrophysiological actions of lidocaine on canine ventricular muscle and Purkinje fibers. *Circ. Res.* 24:639-655, 1969.
- 27) Singh, B. N., Vaughan Williams, E. M.: Effect of altering potassium concentration on the action of lidocaine and diphenylhydantoin on rabbit atrial and ventricular muscle. *Circ. Res.* 29:286-295,

- 1971.
- 28) Komai, H., Rusy, B. F.: Effects of bupivacaine and lidocaine on AV conduction in the isolated rat heart. *Anesthesiology* 55:281-285, 1981.
- 29) Braid, D. P., Scott, D. B.: The systemic absorption of local analgesic drugs. *Brit. J. Anaesth.* 37:394-404, 1965.
- 30) Scott, D. B., Jebson, P. J. R., Braid, D. P., et al.: Factors affecting plasma levels of lignocaine and prilocaine. *Brit. Anaesth.* 44:1040-1049, 1972.
- 31) Mayumi, T., Dohi, S., Takahashi, T.: Plasma concentration of lidocaine associated with cervical, thoracic, and lumbar epidural anesthesia. *Anesth. Analg.* 62:578-580, 1983.
- 32) Bromage, P. R.: Epidural analgesia. W. B. Saunders, Philadelphia, 1978.
- 33) Gilman, A. G., Rall, T. W., Nies, A. S. et al.: The pharmacological basis of therapeutics. 8th edition. Pergamon, New York, 323, 1688, 1990.
- 34) Kazama, T., Ikeda, K.: The comparative cardiovascular effects and induction time of sevoflurane with isoflurane and halothane in dogs. *Anesthesiology* 63:No 3A A17, 1985.
- 35) Lynch, C., Vogel, S., Sperelakis, N.: Halothane depression of myocardial slow action potentials. *Anesthesiology* 55:360-368, 1981.
- 36) Lynch, C., Vogel, S., Pratila, M. G., et al.: Enflurane depression of myocardial slow action potentials. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 222: 405-409, 1982.
- 37) Lynch, C.: Differential depression of myocardial contractility by halothane and isoflurane in vitro. *Anesthesiology* 64:620-631, 1986.
- 38) Freeman, L. C., Muir III, W. W.: Effects of halothane on impulse propagation in Purkinje fibers and at Purkinje-muscle junction: relationship of Vmax to conduction velocity. *Anesth. Analg.* 72:5-10, 1990.
- 39) Wilton, N. C. T., Hantler, C. B., Landau, S. N., et al.: Effects of the volatile anesthetic agents on sinus node function and atrioventricular conduction in dogs: A comparison with chloralose anesthesia. *J. cardiovasc. Anesth.* 2:188-193, 1988.

Effects of volatile anesthetics on atrioventricular conduction during thoracic sympathetic nerve block

Fuyumi Murakami

Department of Anesthesiology, Hokkaido University
School of Medicine, Sapporo, 060 Japan

Thoracic epidural anesthesia (TEA) has usually been combined with volatile anesthetics in clinical practice. It is well known that both TEA and volatile anesthetics have depressant effects on atrioventricular (AV) conduction and sinus node automaticity. Therefore, the present study was designed to investigate combined effects of either sevoflurane, isoflurane, enflurane or halothane and thoracic sympathetic nerve block on AV conduction. The following 2 sets of experiments were performed using 59 mongrel dogs anesthetized with thiamylal 25 mg/kg iv and fentanyl 5 μ g/kg iv. Experiment 1: the author evaluated what causes the effects of TEA on cardiac electrophysiology, diminished cardiac sympathetic activity or direct pharmacological action of the circulating drug. Experiment 2: the author evaluated the combined effects of four different volatile anesthetics and thoracic sympathetic nerve block. The following variables were measured utilizing His bundle electrocardiogram: Sinus cycle length (SCL), AV conduction time (AV interval), His-ventricle conduction time (HV interval), effective and functional refractory period of AV node (ERP

and FRP).

From experiment 1, it was confirmed that the depressant effects of TEA on intracardiac conduction were caused by not direct pharmacological action of the circulating drug, but blocking of the sympathetic efferent activity. In experiment 2, the author performed bilateral stellate ganglionectomy (SGn) to obtain stable and continuous effects of thoracic sympathetic nerve block. From the comparison between bilateral SGn and bilateral stellate ganglion block (SGB) with 1% lidocaine 2 ml, the effects of SGn was similar to those of SGB on AV conduction. The combined effects of volatile anesthetics and thoracic sympathetic nerve block by SGB were evaluated and proved to be additive on AV conduction. Isoflurane, enflurane and halothane suppressed intracardiac conduction in a concentration-dependent manner, and their effects were more than sevoflurane. It may be suggested that caution should be necessary in administering high concentrations of volatile anesthetics when thoracic sympathetic nerve is already blocked.

Key words: volatile anesthetics, epidural anesthesia, thoracic sympathetic nerve block, stellate ganglionectomy, atrio-ventricular conduction