

原著

吸入麻酔薬の洞房結節に対する直接作用

— 選択的灌流における検討 —

高地 明*, 大和田 哲郎**, 水口 公信*

要 旨

吸入麻酔薬の全身投与による影響を除外した選択的灌流法を用い、吸入麻酔薬（ハロタン、エンフルラン、イソフルラン、セボフルラン;以下H, E, I, S）の洞房結節に対する直接作用を *in situ* において比較検討した。

ペントバルビタール麻酔下のイヌを用い、定常圧で洞房結節を, 0, 1, 2MACの吸入麻酔薬（H, E, I, S）で通気した Krebs-Ringer-bicarbonate 溶液を用いて灌流を行った。

心拍数は, 1MACのEを投与しても大きな変化は認められなかったが, 2MACのE投与により有意に減少した。1及び2MACのI投与により心拍数は有意に減少したが, 両者間の減少の程度に有意差はなかった。これに対し, 1, 2MACのH, Sを投与しても心拍数に大きな変化は認められなかった。以上の結果から, 洞房結節に対し, a) E, Iは抑制的に作用し, b) H, Sは2MAC以下では抑制作用のないことが示唆された。

はじめに

現在臨床使用されている吸入麻酔薬（ハロタン, エンフルラン, イソフルラン, セボフルラン;以下H, I, E, S）は, 全身投与では心拍数を減少～増加¹⁾させるが, 摘出心筋標本では洞房結節調律を減少²⁾⁻⁴⁾させることが知られている。この相異は, いまだ明かにされていないが, 圧受容体反射等の systemic な要因によると推察されている。我々は, 選択的灌流法を用いる実験系で,

摘出心筋標本と同様の結果が得られれば, *in vivo* と *in vitro* での実験結果の相異が systemic な要因に起因することが明らかになる, と考えた。

即ち, 本研究の目的は, 吸入麻酔薬の全身投与による影響を除外した選択的灌流法を用い, *in situ* において吸入麻酔薬の洞房結節に対する直接作用を比較検討することである。

1. 方 法

イヌ12頭(11-22 kg)を用い, ペントバルビタール25 mg/kg 静注にて麻酔を導入挿管し, 以後ペントバルビタール4 mg/kg/min 静注にて麻酔を維持, 100%酸素投与下, Paco₂が35-45 mmHgとなるよう調節呼吸を行った。第5肋間にて開胸後, 洞房結節動脈を剝離し, 他の動脈からの洞房結節枝は結紮した。必要に応じて先細にしたSP35カテーテル(内径0.5mm, 外径0.9mm)を洞房結節動脈内に挿入固定し, カテーテルを通じて定常圧150 mmHg (Ts-2000, TorrMaster, BIOMEDICAL DYNAMICS)で洞房結節を5%CO₂+95%O₂で酸素化した Krebs-Ringer-bicarbonate 溶液(以下KRB)にて灌流した。体表より双極誘導にて心電図を導出し, 心電図(AC-601G, 生体電気用アンプ, 日本光電)及び心拍数(AC-610G, 日本光電)を連続記録(RTA-1200, Thermal Array Recorder, 日本光電)し, 大腿動脈からカテーテルを挿入し, 体動脈圧を連続測定した。また, 呼気中麻酔ガス濃度(capnomac, DATEX)も測定した。

イヌ12頭をハロタン, エンフルラン群6頭, イソフルラン, セボフルラン群6頭に分けて実験を行った。ハロタン, エンフルラン群では, 洞房結節灌流開始より15分後, 灌流量の安定した時点で実験を開始した。対照値測定後, ハロタン1MAC

*千葉大学医学部麻酔学教室

**成田赤十字病院麻酔科

を加えて酸素化した KRB で15分間灌流し、心電図及び心拍数を記録した。ついで15分間 KRB のみで灌流した後、ハロタン2MAC の KRB で15分間灌流を行い、同様の記録を行った。15分の間隔をあけ、エンフルランで同様の実験を行った。ハロタン、エンフルランの順序はアトランダムとした。イソフルラン、セボフルラン群でもまったく同様に実験を行った。

洞房結節を選択的に灌流する場合、灌流液の灌流圧⁵⁾、温度⁶⁾、浸透圧⁷⁾によって、心拍数の変動が起こることが知られている。そこで今回は、灌流圧を150 mmHg、灌流液の温度を37度、浸透圧を280-300 mOSM/l と一定にして実験を行った。

得られた実験結果は、平均±標準誤差で示した。統計学的検定には、Paired t-test, 二元配置分散分析を用い、P < 0.05を有意とした。

2. 結 果

心拍数は、エンフルラン2MAC, イソフルラン1, 2MAC 投与により有意に減少したが、他では有意な変化は認められなかった (Fig. 1)。

対照値の心拍数を基準とした心拍数の減少の割合は (Fig. 2), ハロタン以外は濃度依存性に減少し、エンフルラン, イソフルランでは、有意な減少を示した。同 MAC のハロタン, エンフルラン, イソフルラン, セボフルランの間に有意差は認められなかった。

なお、測定中道脈圧は、ほぼ一定の値をとり、呼気中の麻酔ガスは検出されなかった。

3. 考 察

イヌの洞房結節への血流は、71% が右冠動脈支配、22% が両側支配である⁸⁾⁹⁾ため、今回の実験では、左冠動脈支配のものは除外し、右冠動脈即ち洞房結節動脈以外の洞房結節枝は結紮した。また、灌流圧が100 mmHg 以下では逆流による洞房結節への血流の供給がある⁵⁾ため灌流圧を150 mmHg とした。以上の操作により、灌流時には洞房結節への血流供給がない状態とした。また、洞房結節動脈は房室結節以下の刺激伝導系への血流支配はないので、今回用いた実験系は、洞房結節のみを灌流していると考えられる。

一般に投与された吸入麻酔薬は、呼気から体外

へ排出される。今回の実験では、呼気中の麻酔ガスは検出されなかったので、灌流によって投与された吸入麻酔薬の全身への作用はないと考えられる。

洞房結節への神経支配は、交感神経と副交感神経であるが、今回の実験では両神経とも温存した。

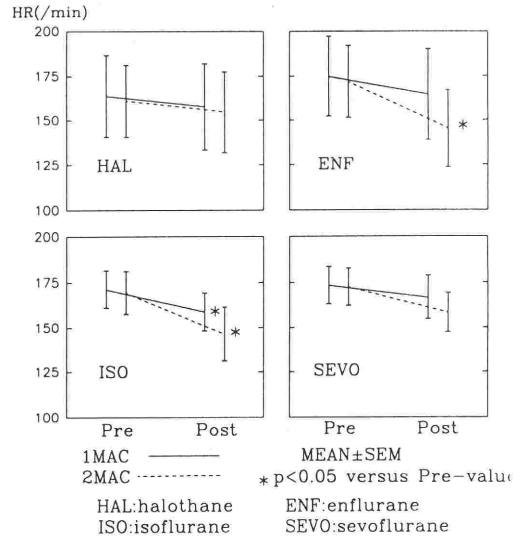


Fig. 1 Changes in HR

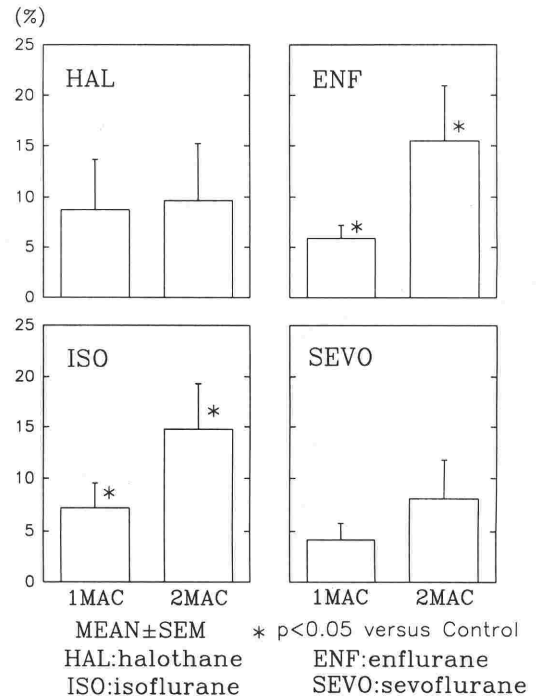


Fig. 2 %DECREASE IN HR

これは、灌流により投与された吸入麻酔薬の全身作用はないと考えられること、および *in vivo* になるべく近い状態において *in vitro* の実験結果を検証するためである。副交感神経節は右肺静脈流入部付近の脂肪組織内にあり¹⁰⁾、今回の実験系では灌流されていないことから、今回の実験は、交感神経、副交感神経の節後繊維を含めた洞房結節に対する吸入麻酔薬の影響を見ていることになる。

今回の結果は、従来の *in vitro* の実験²⁾⁻⁴⁾と同様の結果が得られた。心拍数の減少した原因は、*in vitro* と同様の機序によると考えられる。即ち、吸入麻酔薬が Ca^{2+} スローチャンネルを通しての Ca^{2+} イオンの細胞内流入を抑制することにより¹¹⁾、0相と4相を有意に延長し、心拍数を減少させたためと考えられる。

今回の実験が、*in vivo* でありながら、従来の吸入麻酔薬の全身投与による *in vivo* の結果¹⁾と大きく異なる原因として、圧受容体反射などの循環の神経性調節因子が除外されていることが推察される。このことは、吸入麻酔薬を全身投与した場合、洞房結節への直接作用よりも、全身投与による循環の神経性調節機構による洞房結節への作用が前面にあらわれることを示している。

生体の有害反射の抑制は麻酔の目的の一つであるが、循環維持という面からは、循環の神経性調節機構の抑制は少ないほうが望ましい。この点から、イソフルラン、セボフルランは有用な麻酔薬と考えられている。しかし、循環の神経性調節機構の障害されている患者の場合には、洞房結節に対する直接作用、即ち抑制作用が問題となる。現在臨床使用頻度の高いイソフルランは、全身投与では心拍数を増加させるが、洞房結節への直接的抑制作用は強いためその使用には注意を要する。

以上から、*in vivo* において従来の *in vitro* の実験結果を支持する結果が得られた。このことは、吸入麻酔薬を全身投与した場合、洞房結節への直接作用よりも、全身投与による循環の神経性調節機構による洞房結節への作用の方が強いことを

示している。

ま と め

1. 吸入麻酔薬の洞房結節に対する作用を、定常圧選択的灌流法を用いて検討した。
2. 洞房結節に対して、エンフルラン、イソフルランは、抑制的に作用し、ハロタン、セボフルランは、2MAC以下の臨床使用量では、有意な抑制作用は認められなかった。

文 献

- 1) Seagrad J L, Bosnlak Z J, Hopp F A Jr, et al : Cardiovascular effects of general anesthesia, Covino, B.G., Rehder, K. Stichartz, G.: Effect of Anesthesia. Williams&Wilkins, Balotimore 149-177, 1985
- 2) Hauswirth O, Schaer H. : Effects of halothane on the sinoatrial node. J. Pharmacol. Exp. Ther **158** : 36-69, 1967
- 3) Krishna G, Paradise R R. : Mechanisms of chronotropic effects of volatile inhalation anesthetics. Anesth. Analg **56** : 173-181, 1977
- 4) Bosnjak Z J, Kampine J P. : Effects of halothane, enflurane, and isoflurane of the SA node. Anesthesiology **58** : 314-321, 1983
- 5) Hashimoto K, Tanaka S, Hirata M, et al : Responses of the sino-atrial node to change in pressure in the sinus node artery. Circ. Res **21** : 297-304, 1967
- 6) Kobayashi M, Godin D, Nadeau R. : Sinus node responses to perfusion pressure changes, ischaemia and hypothermia in the isolated blood-perfused dog atrium. Cardiovasc. Res **19** : 20-26, 1984
- 7) Chiba S, Suzuki Y, Hashimoto K. : Atrial fibrillation induced by infusion of hypertonic solutions into the canine sinus node artery. J. Pharmacol. Exp. Ther **167** : 274-281, 1969
- 8) James T N. : Anatomy of the sinus node of the dog. Anat. Record **143** : 251, 1962
- 9) Meeks W J, Keenan M, Theisen H J. : Auricular blood supply in the dog: General auricular supply with special reference to the sinoauricular node. Am. Heart J **4** : 591, 1929
- 10) Bluemel K M, Wurster R D, Randall W C, et al : Parasympathetic postganglionic pathways to the sinoatrial node. Am. J. Physiol **259** : H5104-H5110, 1990
- 11) Atlee J L, Bosnjak Z J. : Mechanisms for cardiac dysrhythmias during anesthesia. **72** : 347-374, 1990.

**Chronotropic Effects of Volatile Anesthetics on Sinoatrial Node in Situ
— Use of Direct Perfusion Technique —**

A. Kouchi*, T. Ohwada**, T. Mizuguchi*

Department of Anesthesiology, Chiba University School of Medicine*
Department of Anesthesiology, Narita Red Cross Hospital**
Chiba, Japan

We examined chronotropic effects of volatile anesthetics (halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane) on sinoatrial (SA) node in 12 mongrel dogs anesthetized with pentobarbital.

The sinoatrial node area was selectively perfused using SP-35 catheter through the SA node artery with Krebs-Ringer-bicarbonate solution. One of the volatile anesthetics was dissolved in the solution at the concentrations of 1 and 2 MAC. We maintained the constant perfusion pressure of 150 mmHg, and the temperature of the solution was kept at 37°C. The method allowed to restrict effects of the volatile anesthetics on the SA node.

The changes in heart rate induced by volatile anesthetics were normalized by the control value, and the comparison was made among the control 1 and 2 MAC of each anesthetics.

- 1) Halthane and sevoflurane did not change the heart rate.
- 2) Enfurane and isoflurane significantly decreased heart rate dose-dependently compared with the control value.

Our results indicate that halothane and sevoflurane have no influence on the SA node while enflurane and isoflurane have direct inhibitory action on the SA node.

Key words : volatile anesthetics, sinoatrial node, direct perfusion technique.