

麻酔薬と心筋虚血

神山有史*, 加地省三*

はじめに

虚血性心疾患患者の麻酔では術前から術中・術後にかけて厳重な循環管理により心筋梗塞や心不全の合併症は減少した¹⁾。しかし、冠動脈バイパス術の麻酔中、新たな心筋虚血は麻酔導入後のみならず麻酔導入前から手術後にかけて、周術期に多数発生する²⁻⁷⁾ことが知られている。麻酔導入後の心筋虚血に麻酔薬および循環動態の変動は関与しないと報告²⁻⁷⁾も多いが、手術刺激による循環動態の変動や交感神経緊張などがどの程度心筋虚血増悪に関与しているのか、又麻酔薬により差が有るのか未だ明確でない。

本稿では著者らの冠動脈狭窄心での実験結果を下に麻酔中の心筋虚血への麻酔薬および交感神経刺激の影響について考察する。

術中心筋虚血の発生頻度および発生原因

虚血性心疾患患者における麻酔中の心筋虚血の発生頻度は検出方法により大きく異なるが、非開心術患者では18~74%^{3,6,8)}、冠動脈バイパス術患者では30~44%^{2,4,5,7)}とされる。

虚血心の重症度は冠動脈の狭窄部位、狭窄度、狭窄の数、一枝あるいは多枝病変か、側副血行路の発達程度などにより異なる^{9,10)}。冠動脈が75%以上狭窄されると心筋酸素需要の増加により狭心症が発症する¹¹⁾。一方、冠動脈スパズムは動脈硬化病変があれば明らかな狭窄病変がなくても発症する¹²⁾とされる。心筋虚血を避けるためには心筋酸素需給バランスを保つこと、特に低血圧を避け、手術刺激などによる高血圧、頻脈など心仕事量の増加、心筋酸素需要の増加を抑制するこ

とが重要^{1,2,9)}とされてきた。しかし、麻酔中、厳重な循環管理の下でも新たに心筋虚血は多数発生し、しかも、低血圧、高血圧、頻脈などの血行動態変化とは因果関係を認めない'silent ischemia'であり⁵⁻⁷⁾、心筋虚血の原因は心筋への酸素供給の減少、冠血流量の低下である⁷⁾とする意見が多くなってきた。'silent ischemia'は一般に麻酔中の動脈圧あるいは心拍数が平常時の20%以内の時に心筋虚血が生じた場合とされる^{4,7)}。冠血流量の減少は動脈圧の低下、頻脈などの血行動態変化以外にも冠血管の収縮あるいは攣縮により生ずる。冠血管の収縮は交感神経あるいは副交感神経の緊張^{13,14)}、血管内皮細胞よりの血管収縮物質の産生・放出¹⁵⁾、内皮細胞由来血管弛緩因子の産生低下あるいは産生低下による血管収縮反応の昂進¹⁷⁾、血小板凝集により産生される血管収縮物質あるいは血栓や塞栓などにより^{12,18)}生ずる。特に交感神経は周術期、精神的あるいは手術侵襲により容易に賦括され心機能を昂進するとともに冠スパズムを発生させる^{19,20)}と考えられており、周術期の心筋虚血の重要な因子であり、麻酔薬はこの様な交感神経の反応を修飾する。

虚血心での交感神経緊張の影響

冠動脈血流量は代謝性因子による調節が大きく、平均動脈圧が60~120 mmHgの間では自動調節されて血流量は一定に保たれる。しかし、動脈圧がこの値以下に低下すると冠動脈の拡張能は消失して、冠血流量は動脈圧に一致して低下、心筋への酸素供給は減少し嫌氣的代謝が生ずる。冠動脈に狭窄が生ずると動脈と冠動脈には圧較差が生じ、高度の狭窄では動脈圧が正常範囲内でも冠動脈圧は低値をとり心筋は虚血に陥る。心筋内血流量は冠動脈圧、拡張期動脈圧、心拍数などと同時に左

*徳島大学医学部麻酔学教室

室内圧、心筋内圧などに影響され、特に心筋内層血管ではこれらの影響が大きく、外層に比し拡張能は早期に消失し、冠動脈圧の低下により早期に虚血に陥る²¹⁾。他方、心筋外層血管の拡張能は動脈圧が低下した状態でも保持されており高度の狭窄でも外層血管は拡張予備を有する^{14, 22~24)}。

交感神経による冠動脈収縮作用は一般に代謝性の拡張より弱いとされるが、冠動脈圧が50 mmHg以下でも α -遮断薬の投与により拡張²⁷⁾、一過性冠動脈閉塞解除後の反応性充血量は α -遮断薬の投与により増加する²⁸⁾ことが示されており、代謝性に最大限拡張したと考えられる状態でも交感神経は冠動脈に収縮性に作用している¹⁴⁾とされる。しかも狭窄心への交感神経刺激により冠血流量および側副血流量は減少^{27~30)}、運動負荷中の冠動脈に狭窄を加えて生じた心筋血流量低下と心筋壁運動悪化は α_1 あるいは α_2 遮断薬投与で改善される¹⁴⁾ことなど、高度の冠動脈狭窄においても冠動脈は交感神経刺激により更に収縮する可能性がある。このような収縮反応が表在部冠動脈の狭窄部あるいは外層血管に生じた場合、内層への血流量は減少し虚血は増悪する^{29, 30)}。しかし、逆に狭窄部以外の外層血管の収縮は狭窄部末梢血管の拡張を防止して内層への血流量を保持する^{22~24)}とも考えられている。また、虚血心への交感神経刺激は心筋収縮力を亢進し心筋酸素需要を増加、代謝性の冠血管拡張が外層血管に生じて狭窄部末梢動脈圧の上昇が妨げられ、内層への血流量が増加せず虚血を招来あるいは増悪する可能性^{31, 32)}があり、冠狭窄心への交感神経緊張の影響は冠動脈の狭窄の程度、反応性などにより異なる。

フェンタニール麻酔下冠狭窄心への交感神経刺激

フェンタニールは冠動脈への直接作用を認めず、心筋収縮力を抑制せず、低血圧を来さず、しかも心拍数を減少させる^{33, 34)}ことから冠動脈バイパス術の麻酔に大量フェンタニールが広く行われる。しかし、その麻酔中、皮膚切開や胸骨切開、胸骨開大時などに血圧上昇が生じ易く、しかもフェンタニールの投与量を増加させても抑制し難く³⁵⁾、心筋虚血を来す可能性が有る。

フェンタニール50~100 μg を初回静脈内投与した後0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で持続したフェンタニール

麻酔下の正常心および左冠動脈回旋枝血流量を50%低下させた冠狭窄心への心臓交感神経刺激(動脈圧の約15 mmHgの上昇)では³⁶⁾正常心、狭窄心ともに冠動脈圧は上昇、冠血流量も増加した(図1)。しかし、狭窄心では狭窄部末梢左室壁内層心筋内pHは低下傾向を示し、しかも心筋乳酸摂取量および摂取率も低下傾向を示して嫌氣的代謝の亢進傾向を認めた。一方、冠血管抵抗は正常心では有意に上昇したが、狭窄心では狭窄部末梢冠血管抵抗は統計学的に有意な上昇とはならなかった。狭窄心では冠血流量が制限されており、交感神経刺激による心筋酸素消費量の増加は狭窄部末梢外層血管を代謝性に拡張しtransmural stealが生じ内層への血流増加を妨げた可能性がある^{9, 10, 31, 32)}。フェノバル麻酔下冠狭窄心への硬膜外麻酔施行による血圧低下に対してドパミン、ドブタミン投与により血圧を上昇させると狭窄部血流量は増加するが虚血部心筋内層への血流分布は低下し、メトキシミン投与では内層への血流分布は増加すること³⁷⁾が示されており、冠動脈の狭窄度が強度の場合、狭窄心への β 刺激は動脈圧、冠血流量を増加させるが心筋内層への血流分布の増加は少なく狭窄部内層心筋の酸素需給バランスは悪化する可能性がある。

虚血心への β -遮断薬・プロプラノロールの投与は心筋酸素需要を抑制し、狭窄部心筋内血流分布を改善して心筋虚血を改善する^{38, 39)}。フェンタニール麻酔下狭窄心へのプロプラノロール投与では⁴⁰⁾狭窄部末梢冠血管抵抗は増加するが、冠動脈圧が投与前に比し高値となり、心筋内pHは上昇し心筋虚血は改善した(図2)。プロプラノロールは心拍数を減少、心筋収縮力を抑制して心筋酸素需要を減少させ、しかも心筋酸素需要減少による代謝性冠血管拡張の抑制や β 遮断による相対的 α 刺激による狭窄部末梢冠動脈の収縮は狭窄部末梢冠動脈圧を上昇させる⁴¹⁾。狭窄部冠血管収縮あるいは血管抵抗の増加、血流量の減少は心筋虚血を増悪する可能性⁴²⁾もあるが、冠動脈圧の上昇、そして拡張期時間の延長は心筋内層への血流量を相対的に増加して心筋内層酸素需給バランスを改善する^{38, 39)}。

プロプラノロール投与後の狭窄心への交感神経刺激では冠血流量はほとんど増加せず、動脈圧、狭窄部末梢冠動脈圧は有意に上昇し、冠血管抵抗

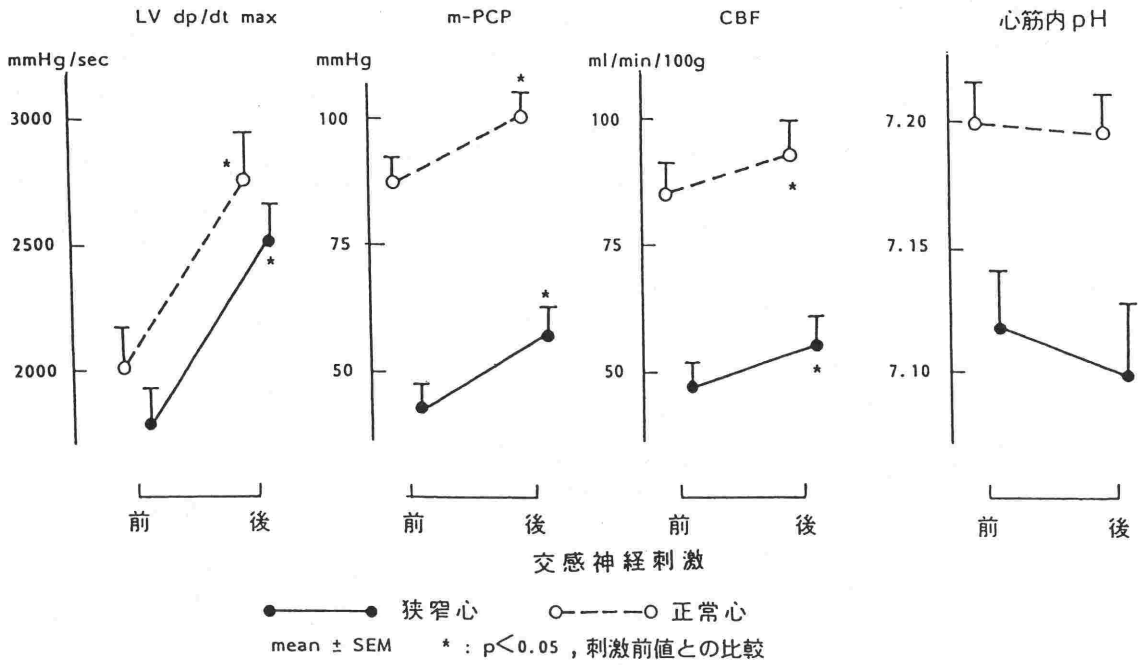


図1 正常心及び狭窄心への交感神経刺激の影響

(文献36) より引用)

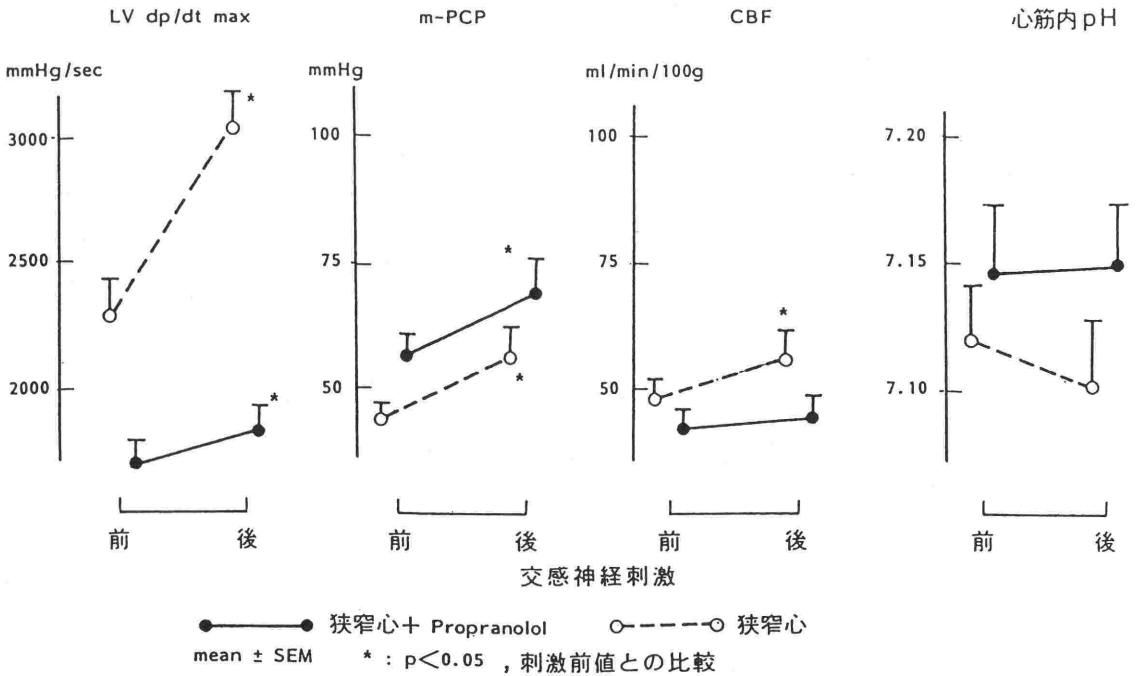


図2 狭窄心への propranolol 投与及び交感神経刺激の影響

(文献40) より引用)

は上昇したが、心筋内 pH は変化せず心筋虚血は悪化しなかった (図 2)。プロプラノロール投与後の交感神経刺激では心筋収縮力の昂進、心筋酸素消費量の増加は少なく、狭窄部末梢血管は代謝性に拡張せず狭窄部末梢動脈圧は上昇して内層への血流量を減少させず心筋虚血は増悪しなかったと思われる。虚血性心疾患患者への β -遮断薬投与は心筋酸素消費量の減少のみでなく代謝性冠血管拡張を防止⁴¹⁾して心筋虚血を改善あるいは予防すると考える。

吸入麻酔薬と心筋虚血

ハロタン、イソフルランなどの吸入麻酔薬は酸素需要を抑制し、術中の侵害刺激、交感神経や副交感神経などの生体の反応や有害な反応を抑制する^{43,44)}が、心筋収縮力抑制や血管拡張作用により低血圧を来すこと、そして血管拡張による steal-transmural steal あるいは intercoronary steal を生ずる可能性⁴⁵⁻⁴⁸⁾などが虚血性心疾患患者では問題となる。開心術では早期の覚醒を目指して少量のフェンタニールに吸入麻酔薬を併用した麻酔法⁴⁹⁾が行われており、フェンタニール麻酔下での低濃度の吸入麻酔薬が狭窄心に及ぼす影響を知ることは虚血性心疾患患者の麻酔を行う上で重要である。

低濃度イソフルラン麻酔と心筋虚血

イソフルランは細動脈拡張作用が強く steal を生ずる可能性が有り虚血性心疾患への使用は問題とされる^{47,50,51)}が、他方、イソフルランには冠動脈拡張作用はない⁴⁸⁾、steal は生じない⁴⁵⁾、動脈硬化を伴った場合や慢性的な高血圧患者などの血管内皮細胞由来弛緩因子の産生されない状態では冠動脈を収縮⁵²⁾、冠血管拡張作用はハロタンより弱い⁴⁶⁾などの相反する意見もあり、イソフルランの虚血心への影響は実験的、臨床的に検討されてきた⁵³⁻⁵⁵⁾が結論は得られていない。

フェンタニール麻酔下 (前述のフェンタニール麻酔下にプロプラノロールを投与した状態) への 0.8% イソフルラン吸入 15 分後、動脈圧は約 15 mmHg 低下、狭窄部末梢冠動脈圧は動脈圧以上に低下して大動脈-冠動脈圧較差が拡大し、冠血流量も減少して心筋内 pH は低下、心筋虚血は増悪した (図 3)⁵⁶⁾。大動脈-冠動脈圧較差の拡大よ

り、イソフルランは細動脈を拡張し steal が生じて心筋虚血を増悪した可能性が有るが、圧較差の拡大より動脈圧の低下の程度が大きいことから狭窄部心筋の虚血の増悪は動脈圧の低下に起因したものである。周術期の心筋虚血は silent であることが多い⁵⁻⁷⁾とされるが、冠動脈狭窄の程度が高度であれば、平常時の 20% 以内の動脈圧の低下であっても狭窄部末梢冠動脈圧は虚血を来すほどに低下する。我々の結果はフェンタニール、プロプラノロール投与下でのイソフルラン吸入であり、低濃度の吸入で動脈圧が低下したことから、イソフルランの本来の血管拡張作用が生じなかった可能性があるがイソフルランの血管拡張作用は steal を生ずるとされるアデノシン、ディピリダモールなどより弱く、単独では steal は生じないと思われる。一方、冠血流量の低下が心筋酸素消費量の低下に一致していれば心筋虚血は増悪しない⁵⁴⁾可能性がある。本研究では動脈血および冠静脈血より算出した心筋酸素消費量は著明に減少したが、心筋内 pH の低下は狭窄部心筋での嫌氣的代謝を示しており、心筋酸素消費量の減少は狭窄部への血流量低下により心筋虚血が増悪した結果、局所心筋収縮力が低下して生じたと考える。イソフルラン吸入下の交感神経刺激では冠動脈圧は上昇、冠血流量も増加、冠血管抵抗は上昇傾向を示して心筋内 pH は変化しなかった (図 3)。イソフルラン麻酔下ではアデノシンによる冠血管拡張は抑制される⁵⁷⁾ことから、イソフルラン吸入下の交感神経刺激では動脈圧は上昇するものの、外層冠血管は代謝性に拡張せず狭窄部末梢冠血管抵抗は上昇傾向を示して心筋虚血は悪化しなかったものと考えられる。イソフルラン吸入後の低血圧に対してフェニレフリン、ノルエピネフリン投与により血圧を投与前値に回復させた報告では心筋内層への血流量は増加するものの心筋内血流分布は改善せず、局所壁運動も改善されないこと^{54,55)}が示されており、イソフルランによる血管拡張⁵⁷⁾は冠動脈の反応性を障害し、冠動脈は代謝性に拡張せず内層心筋への灌流圧が上昇⁵⁸⁾、虚血は増悪しないと考えられる。

イソフルラン麻酔では動脈圧低下に十分対処すれば、術中の交感神経緊張により心筋虚血に陥る可能性は少ないと考える。

低濃度ハロタン麻酔と心筋虚血

ハロタンは直接的な冠血管拡張，細動脈拡張作用は弱く，ハロタン麻酔時の冠血流量は心筋酸素消費量に比例し，steal は生じないとされる^{45,47,48}。

フェンタニール麻酔下0.5%ハロタン吸入では⁵⁹動脈圧が低下，狭窄部末梢冠動脈圧も低下し冠血流量は減少した。動脈-狭窄部末梢冠動脈圧較差は拡大せず，ハロタンには直接的な細動脈拡張作用は無いと思われるが，心筋内 pH は低下し心筋虚血は増悪した(図4)。イソフルランと同じく低濃度ハロタン吸入により軽度の動脈圧の低下でも冠動脈圧は虚血を生ずるほどに低下したものであり，局所心筋酸素消費量の減少は虚血増悪により心筋収縮力が低下した結果と考える。

ハロタン吸入下での交感神経刺激では冠動脈圧は上昇，冠血流量は増加したが，心筋内 pH は有意に低下して狭窄部心筋内層では虚血が増悪した(図4)。交感神経刺激により冠血管抵抗は上昇

しなかったことから，狭窄部外層血管は心筋収縮力亢進に伴い代謝性に拡張し，狭窄部末梢冠動脈圧の上昇は少なく，内層への血流量は増加せず虚血が増悪したと思われる。ハロタン吸入下ではアデノシンにより冠血管は拡張する⁵⁷)とされており，代謝亢進による酸素消費量増加が外層血管を拡張したものと考えられる。

ハロタンは steal を生ずる可能性が無く虚血性心疾患患者の麻酔に有用とされていたが，強度の冠狭窄心では動脈圧の低下と同時に手術刺激による代謝性の血管拡張により心筋虚血が増悪する可能性が有る。

周術期心筋虚血と麻酔薬

麻酔中の心筋虚血の発生原因として血行動態変化あるいは麻酔薬の関与が否定され⁵⁻⁷)，しかも steal prone anatomy を伴った患者においても術中・術後の心筋虚血に麻酔薬による差が無いとされる⁶⁰)。しかし，本研究での狭窄部末梢冠動脈

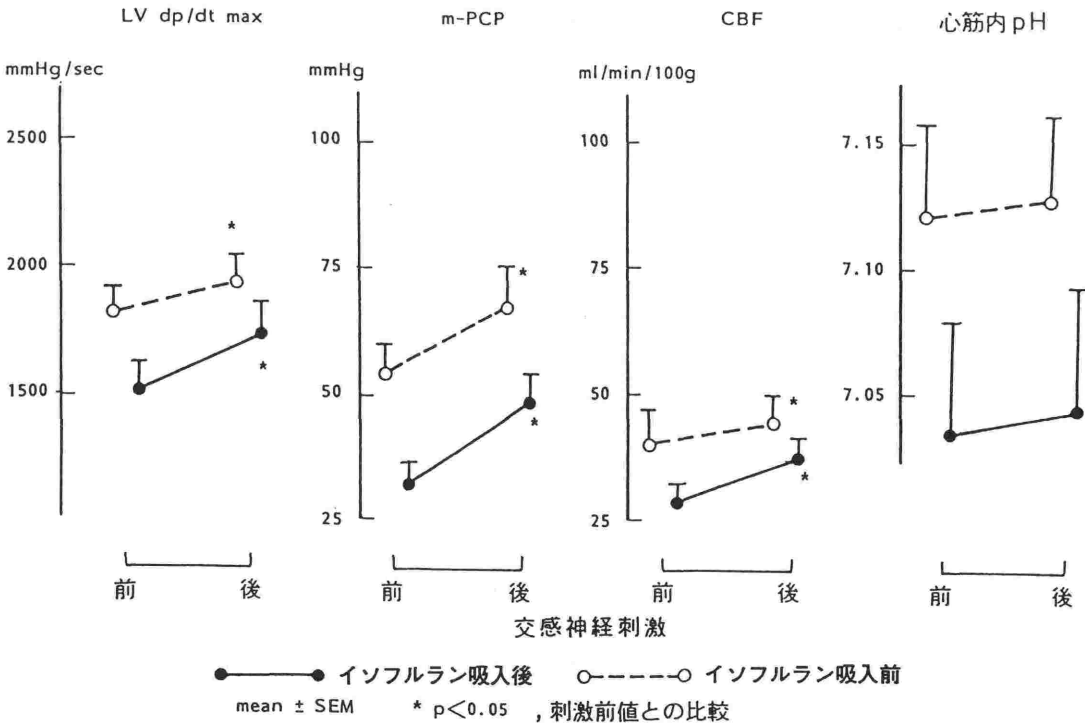


図3 狭窄心へのイソフルラン吸入及び交感神経刺激の影響 (文献56) より引用

圧と心筋内 pH の関係 (図 5) では、狭窄部末梢冠動脈圧の低下につれ心筋内 pH は低値を示しており、心臓交感神経刺激後においても冠動脈圧の上昇が大きいほど、また冠動脈圧が高値なほど虚血は悪化しておらず、狭窄部末梢冠動脈圧を保つことが重要であり、狭窄部末梢冠動脈圧の低下が虚血の原因となる。臨床では個々の症例において狭窄度や重症度は異なり、狭窄部末梢冠動脈圧も部位によって異なることから虚血を来す狭窄部末梢冠動脈圧を動脈圧から予測することは難しく、しかも無症候性の心筋虚血が増加しており、心筋虚血が生じないとする範囲内に動脈圧が保たれているか判断することは困難である。

狭窄部末梢冠動脈圧の維持には心筋酸素消費量の増減による血管の収縮・拡張状態が大きく影響する。本研究での計算上の狭窄部末梢心筋の酸素消費量は対照および交感神経刺激後ともに冠血流量に比例しており (図 6)、酸素消費量の減少は冠血流量を低下させる。冠狭窄心へのプロプラノ

ロール投与は心筋酸素消費量を減少させ冠血流量を減少させるが、代謝性の冠血管拡張を抑制し狭窄部末梢冠動脈圧を上昇させて虚血を改善 (図 5, 7)、交感神経刺激においても心筋酸素消費量上昇を抑制し、狭窄部末梢冠動脈圧を上昇させて虚血を防止したと考える。一方、イソフルラン、ハロタン吸入では心筋酸素消費量は著明に低下したにも関わらず虚血が増悪した (図 5, 6)。イソフルラン、ハロタン吸入後はプロプラノロール投与とは逆に狭窄部末梢冠動脈圧が著明に低下して冠血流量が減少しており (図 7)、狭窄部末梢冠動脈圧の低下により虚血が生じ、その結果心筋酸素消費量が減少したものであり、心筋に保護的に作用したものでない。虚血心筋酸素消費量の減少に冠動脈圧低下を伴っている場合狭窄部心筋酸素消費量の低下は虚血改善の指標にはならないと考える。交感神経刺激による酸素消費量の増加に対してイソフルラン麻酔下では冠血流量に比し冠動脈圧の上昇が大きく、ハロタンでは冠動脈圧の上

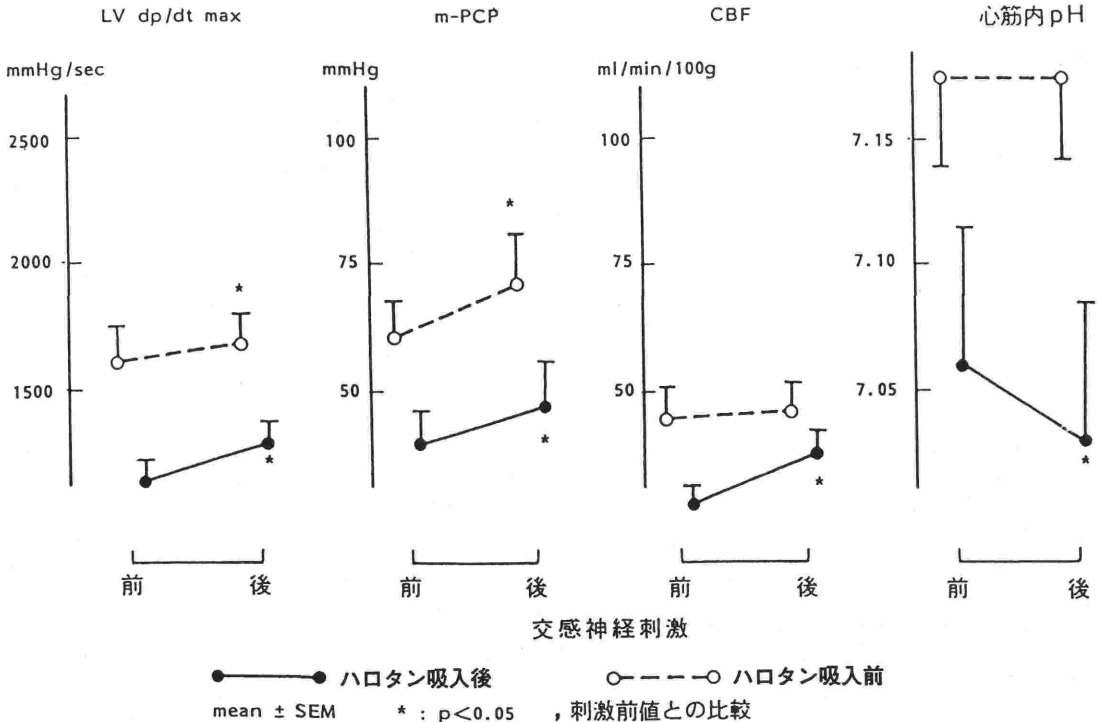


図 4 狭窄心へのハロタン吸入及び交感神経刺激の影響

(文献59) より引用)

昇は軽度であり(図7), 酸素消費量増加による冠血管の反応性がイソフルランでは低下し虚血は増悪せず, ハロタンでは冠血管が拡張した結果虚血が増悪したと考えられ, 交感神経刺激による心筋酸素消費量の増加に対する血管の反応性により虚血が増悪する可能性が示唆される。

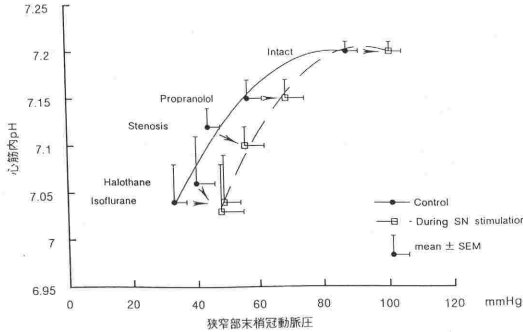


図5 狭窄部末梢冠動脈圧と心筋内 pH との関係

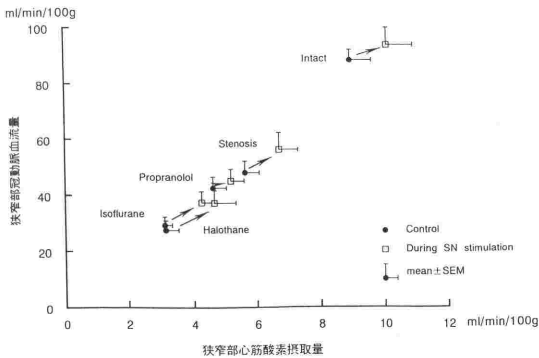


図6 狭窄部心筋酸素消費量と狭窄部冠動脈血流量との関係

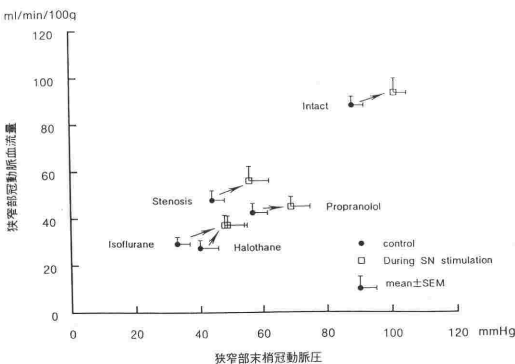


図7 狭窄部末梢冠動脈圧と狭窄部冠動脈血流量との関係

狭窄心への交感神経刺激は心筋酸素需要増加による心筋酸素需給バランスの悪化,あるいは代謝性の狭窄部末梢冠血管拡張による transmural steal により虚血を増悪する可能性が示唆され, 術中の血行動態の変化はその変化が軽微であっても極度の冠狭窄心では虚血が生じ, しかも麻酔薬により虚血の発生原因は異なると思われる。一方, 血管内皮細胞の⁶¹⁾冠動脈収縮・攣縮防止⁶²⁾作用は高血圧症, 動脈硬化, 高コレステロール血症, 糖尿病などでは障害され, 表在部の太い血管のみでなく小動脈においても交感神経緊張などに対して収縮反応が亢進し^{63,64)}, しかも血流量増加による血管拡張も生じなくなることが指摘されており^{65,66)}, 内皮細胞が障害された状態での交感神経刺激が心筋虚血にどのように関与しているか, また, それに対する麻酔薬の影響を検討し, 麻酔中の心筋虚血を防止する必要がある。

文 献

- 1) Rao TLK, Jacobs KH, El-Etr AA : Reinfarction following anesthesia in patients with myocardial infarction. *Anesthesiology* 59:499-505, 1983
- 2) Slogoff S, Keats AS : Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome of coronary bypass operation. *Anesthesiology* 70:179-188, 1989
- 3) Mangano DT : Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 72:153-184, 1990
- 4) Tuman KJ, McCarthy RJ, Spiess BD, et al : Does choice of anesthetic agent significantly affect outcome after coronary artery surgery? *Anesthesiology* 70 : 189-198, 1989
- 5) Knight AA, Hollenberg M, London MJ, et al : Perioperative myocardial ischemia: importance of the preoperative ischemic pattern. *Anesthesiology* 68 : 681-688, 1988
- 6) London MJ, Tubau JF, Wong MG, et al : The "natural history" of segmental wall motion abnormalities in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 73 : 644-655, 1990
- 7) Leung JM, O'Kelly BF, Mangano DT, et al : Relationship of regional wall motion abnormalities to hemodynamic indices of myocardial oxygen supply and demand in patients undergoing CABG surgery. *Anesthesiology* 73: 802-814, 1990
- 8) Steen PA, Tinker JH, Tarhan S : Myocardial reinfarction after anesthesia and surgery. *JAMA* 239 : 2566-2570, 1978
- 9) Becker LC : Conditions for vasodilator-induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. *Circulation* 57 : 1103-1110, 1978
- 10) Gross GJ, Warltier DC : Coronary steal in four models of single or multiple vessel obstruction in dogs. *Am J Cardiol* 48 : 84-92, 1981

- 11) Friedberg CK : Some comments and reflections on changing interests and new developments in angina pectoris. *Circulation* 46 : 1037-1047, 1972
- 12) Willerson JT, Golino P, Eidt J, et al : Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions. *Circulation* 80 : 198-205, 1989
- 13) Mudge GH, Grossman W, Mills RM, et al : Reflex increase in coronary vascular resistance in patients with ischemic heart disease. *New Eng J Med* 295 : 1333-1337, 1976
- 14) Laxson FDD, Dai X, Homans DC, et al : The role of α_1 - and α_2 -adrenergic receptors in mediation of coronary vasoconstriction in hypoperfused ischemic myocardium during exercise. *Circ Res* 65 : 1688-1697, 1989
- 15) Yasue H, Horio Y, Nakamura N, et al : Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 74 : 955-963, 1986
- 16) Kurihara H, Yamaoki K, Nagai R, et al : Endothelin: a potent vasoconstrictor associated with coronary vasospasms. *Life Sci* 44 : 1937-1943, 1989
- 17) Brum JM, Sufan Q, Lane G, et al : Increased vasoconstrictor activity of proximal coronary arteries with endothelial damage in intact dogs. *Circulation* 70 : 1066-1073, 1984
- 18) Nugent M : Anesthesia and myocardial ischemia: the gains of the past have largely come from control of myocardial oxygen demand; the breakthroughs of the future will involve optimizing myocardial oxygen supply. *Anesth Analg* 75 : 1-3, 1992
- 19) Maseri A, Severi S, Nes M, et al : "variant" angina: One aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 42 : 1019-1035, 1978
- 20) Levene DL, Freeman MR : α -Adrenoceptor-mediated coronary artery spasm. *JAMA* 236 : 1018-1022, 1976
- 21) Hoffman JIE : Determinants and prediction of transmural myocardial perfusion. *Circulation* 58 : 381-391, 1978
- 22) Johansson UJ, Mark AL, Marcus ML : Responsiveness to cardiac sympathetic nerve stimulation during maximal coronary dilation produced by adenosine. *Circ Res* 50 : 510-517, 1982
- 23) Feigl EO : The paradox of adrenergic coronary vasoconstriction. *Circulation* 76 : 737-745, 1987
- 24) Chilian WM, Ackell PH : Transmural differences in sympathetic coronary constriction during exercise in the presence of coronary stenosis. *Circ Res* 62 : 216-225, 1988
- 25) Buffington CW, Feigl EO : Effect of coronary artery pressure on transmural distribution of adrenergic coronary vasoconstriction in the dog. *Circ Res* 53 : 613-621, 1983
- 26) Gewirtz H, Most AS, Williams DO : The effect of generalized alpha-receptor stimulation on regional myocardial blood flow distal to a severe coronary artery stenosis. *Circulation* 65 : 1329-1336, 1982
- 27) Liang IYS, Jones CE : α_1 -Adrenergic blockade increases coronary blood flow during coronary hypoperfusion. *Am J Physiol* 249 : H1070-H1077, 1985
- 28) Schwarz PJ, Stone HL : Tonic influence of the sympathetic nervous system on myocardial reactive hyperemia and on coronary blood flow distribution in dogs. *Circ Res* 41 : 51-58, 1977
- 29) Heusch G, Deussen A : The effects of cardiac sympathetic nerve stimulation on perfusion of stenotic coronary arteries in the dog. *Circ Res* 53 : 8-15, 1983
- 30) Sink JD, Hill RC, Chitwood WR, et al : Effects of phenylephrine on transmural distribution of myocardial blood flow in regions supplied by normal and collateral arteries during cardio-pulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 78 : 236-243, 1979
- 31) Gallagher KP, Folts JD, Shebuski RJ, et al : Subepicardial vasodilator reserve in the presence of critical coronary stenosis in dogs. *Am J Cardiol* 46 : 67-73, 1980
- 32) Gewirtz H, Williams DO, Ohley WH, et al : Influence of coronary vasodilation on the transmural distribution of myocardial blood flow distal to a severe fixed coronary artery stenosis. *Am Heart J* 106 : 674-680, 1983
- 33) Stanley TH, Webster LR : Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. *Anesth Analg* 57 : 411-416, 1978
- 34) Blaise GA, Witzeling TM, Sill JC, et al : Fentanyl is devoid of major effects on coronary vasoreactivity and myocardial metabolism in experimental animals. *Anesthesiology* 72 : 535-541, 1990
- 35) Wynands JE, Townsend GE, Wong P, et al : Blood pressure response and plasma fentanyl concentrations during high- and very high-dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery. *Anesth Analg* 62 : 661-665, 1983
- 36) Kohyama A, Kaji S, Yasumoto S, et al : Effects of cardiac sympathetic nerve stimulation on coronary artery and myocardial metabolism in the dog with coronary stenosis. *Circ Cont* 15 : 105-111, 1994
- 37) 北畑 洋, 篠原祥三 : 胸部硬膜外麻酔時の循環動態に及ぼすドブタミン, ドパミン, メトキシサミンの影響. *麻酔* 38 : 216-228, 1989
- 38) Becker LC, Fortuin NJ, Pitt B : Effect of ischemia and antianginal drugs on the distribution of radioactive microspheres in the canine left ventricle. *Circ Res* 28 : 263-269, 1971
- 39) Gross GJ, Winbury MM : Beta adrenergic blockade on intramyocardial distribution of coronary blood flow. *J Pharmacol Exp Therap* 187 : 451-464, 1973
- 40) Kohyama A, Kaji S, Yasumoto S, et al : Effects of sympathetic nerve stimulation after propranolol administration on coronary artery and myocardial metabolism in the dog with coronary stenosis. *Circ Cont* 15 : 415-420, 1994
- 41) Bortone AS, Hess OM, Gaglione A, et al : Effect of intravenous propranolol on coronary vasomotion at rest and during dynamic exercise in patients with coronary artery disease. *Circulation* 81 : 1225-1235, 1990
- 42) Traverse JH, Altman JD, Kinn J, et al : Effect of β -adrenergic receptor blockade on blood flow to

- collateral-dependent myocardium during exercise. *Circulation* 91:1560-1567, 1995
- 43) Tarnow J, Marksches-Hornung A, Schulte-Sasse U : Isoflurane improves the tolerance to pacing-induced myocardial ischemia. *Anesthesiology* 64 : 147-156, 1986
 - 44) Gerson JL, Hickey RF, Bainton CR : Treatment of myocardial ischemia with halothane or nitroprusside-propranolol. *Anesth Analg* 61 : 10-14, 1982
 - 45) Conzen PF, Habazettl H, Vollmar B, et al : Coronary microcirculation during halothane, enflurane, isoflurane, and adenosine in dogs. *Anesthesiology* 76 : 261-270, 1992
 - 46) Bollen BA, McKlveen RE, Stevenson JA : Halothane relaxes precontracted small and medium isolated porcine coronary artery segments more than isoflurane. *Anesth Analg* 75 : 9-17, 1992
 - 47) 郷 律子, 北畑 洋 : 吸入麻酔薬と coronary steal. 循環制御 13 : 39-45, 1992
 - 48) Cheng DCH, Moyers JR, Knutson RM, et al : Does-response relationship of isoflurane and halothane versus coronary perfusion pressures. *Anesthesiology* 76 : 113-122, 1992
 - 49) Ramsay JG, DeLima LGR, Wynands JE, et al : Pure opioid versus opioid-volatile anesthesia for coronary artery bypass graft surgery: a prospective, randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 78 : 867-875, 1994
 - 50) Buffington CW, Romson JL, Levine A, et al : Isoflurane induces coronary steal in a canine model of chronic coronary occlusion. *Anesthesiology* 66 : 280-292, 1987
 - 51) Crystal GJ, Kim SJ, Czinn EA, et al : Intracoronary isoflurane causes marked vasodilation in canine heart. *Anesthesiology* 74 : 757-765, 1991
 - 52) Park KW, Dai HB, Lowenstein E, et al : Heterogeneous vasomotor responses of rabbit coronary microvessels to isoflurane. *Anesthesiology* 81 : 1190-1197, 1994
 - 53) Leung JM, Goehner P, O'Kelly BF, et al : Isoflurane anesthesia and myocardial ischemia: comparative risk versus sufentanil anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 74 : 838-847, 1991
 - 54) Wilton NCT, Knight PR, Ullrich K, et al : Transmural redistribution of myocardial blood flow during isoflurane anesthesia and its effects on regional myocardial function in a canine model of fixed coronary stenosis. *Anesthesiology* 78 : 510-523, 1993
 - 55) Hartman JC, Kampine JP, Schmeling WT, et al : Steal-prone coronary circulation in chronically instrumented dogs: isoflurane versus adenosine. *Anesthesiology* 74 : 744-756, 1991
 - 56) Kohyama A, Kaji S, Yasumoto S, et al : Effects of isoflurane inhalation and cardiac sympathetic nerve stimulation on myocardial ischemia in the canine hearts with severe coronary stenosis. *Circ Cont* 15 : 570-578, 1994
 - 57) Kenny D, Proctor LT, Schmeling WT, et al : Isoflurane causes only minimal increases in coronary blood flow independent of oxygen demand. *Anesthesiology* 75 : 640-649, 1991
 - 58) Kim YD, Heim K, Wang Y, et al : Effects of isoflurane on regional coronary blood flow and myocardial tissue pressure in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 81 : 875-887, 1994
 - 59) 加地省三, 神山有史, 土井敏彦ほか : フェンタニール麻酔下冠狭心心に対する交感神経刺激の影響 — ハロセン吸入の効果 —. 第13回日本循環制御医学会総会抄録集 A23, 1992
 - 60) Slogoff S, Keats AS, Dear WE, et al : Steal-prone coronary anatomy and myocardial ischemia associated with four primary anesthetic agents in humans. *Anesth Analg* 72 : 22-27, 1991
 - 61) Furchgott RF, Zawadzki JV : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288 : 373-376, 1980
 - 62) Vanhoutte PM, Shimokawa H : Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation* 80 : 1-9, 1989
 - 63) Vita JA, Treasure CB, Yeung AC, et al : Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines. *Circulation* 85 : 1390-1397, 1992
 - 64) Miwa Y, Hirata K, Matsuda Y, et al : Augmented receptor mediated Ca^{2+} mobilization causes supersensitivity of contractile response to serotonin in atherosclerotic arteries. *Circ Res* 75 : 1096-1102, 1994
 - 65) Zeiher AM, Krause T, Schachinger V, et al : Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 91 : 2345-2352, 1995
 - 66) Jones CJH, Kuo L, Davis MJ, et al : Role of nitric oxide in the coronary microvascular responses to adenosine and increased metabolic demand. *Circulation* 91 : 1807-1813, 1995