

## イソフルラン麻酔時の循環抑制への対処

小田利通\*, 川崎孝一\*

イソフルラン麻酔時、臨床的に問題となる循環変動として頻脈と低血圧があり、イソフルランは循環動態に対し促進と抑制の2面性を有する。頻脈、低血圧は一般的には心筋虚血等を誘発する可能性があり不利な作用と考えられるが、頻脈は一回心拍出量の減少による心拍出量の減少を代償し、また低血圧の原因となる血管拡張作用により末梢血流が維持され、一方では利点ともなっている。ただし、頻脈と低血圧が過度になれば、適切に対処する必要があることは言を待たない。そこでイソフルラン麻酔時の体循環変動に対する適切な対処法をイソフルランの循環作用をもとに考えたい。

### 心臓・血管に対する直接作用

#### 1) 心臓への作用

##### (1) 摘出心筋を用いた心収縮性への影響

摘出心筋を用いて心筋の収縮性への直接の影響をみた研究では<sup>1-3)</sup>、イソフルランは濃度依存性に有意に収縮性を抑制することが報告されている (peak tension, Vmax の低下)。他の揮発性麻酔薬との比較では、equipotent な比較は困難で報告者によって違いはあるが、傾向としてはハロタン、エンフルランよりは軽度で<sup>1,2)</sup>、セボフルランより強い<sup>3)</sup>ようである。

イソフルランの心筋収縮力抑制の機序として、L型Caチャネルの抑制<sup>4,5)</sup>、筋小胞体からのCa遊離の抑制<sup>6,7)</sup>等が報告されており、主として心筋内Ca代謝への影響によるものと考えられる。

##### (2) 心拍数

摘出灌流心を用いた研究で<sup>8)</sup>、イソフルランは心房拍動数を減少させ、またA-V伝導時間を延長させた。イソフルラン麻酔時には、頻脈がみら

れるがイソフルラン自体の調律への影響は抑制的であると考えられる。

##### (3) イソフルランの微小循環系への影響

微小循環の研究は、対象とする血管系が臓器特異性を有するため、ある臓器で得られた成績が体全体を反映するような普遍性を有していないことが問題であるが、Yanoらはmicrosphereを用いたイヌの研究で<sup>9)</sup>、イソフルラン麻酔(1.5 MAC)で、毛細血管血流は甲状腺と右室壁で減少した他は変わらなかったが、動-静脈シャントは脳で麻酔前の12.0%から33.0%、骨格筋では25.0%から46.3%、全体的には8.9%から17.4%に増加したと報告している。またBohrerらはハムスターの皮膚筋を用いた研究で<sup>10)</sup>、イソフルラン麻酔(1.0%)で平均動脈圧が麻酔前の79%低下した条件で、細動脈は収縮したが血管運動は保たれ、毛細血管密度が増加し(15分後に14.0%)、組織 $P_{O_2}$ が上昇(麻酔前の16.4 mmHgから、15分後に22.8 mmHg)したことを報告し、低血圧が生じても血管運動が保たれることで微小循環血流の再配分が促進され酸素供給が維持されることを示唆している。

### 自律神経系および圧受容体反射に対する影響

圧受容体反射は周術期の血圧変動に対する重要な代償機能であり、麻酔薬の循環調節機構への影響について関心をはらう必要がある。血圧変動が起こると圧受容体反射により、心拍数と心拍出量を変動させ血圧が維持されるが、この反応には昇圧時の副交感神経を介した徐脈とそれに伴う心拍出量の減少による降圧反応と、低血圧時の交感神経を介した血管収縮と心臓の促進による昇圧反応とがある。いずれも麻酔時の血圧維持には重要な調節機構であるが、一般に吸入麻酔薬は自律神経機能の変調を来すので、反射的圧調節機構も障害

\*鹿児島大学医学部麻酔・蘇生学教室

される可能性が高い。

吸入麻酔薬の圧受容体反射に及ぼす影響は、血圧変動に対する交感神経活動の変動あるいは心拍の変動を測定することにより比較的定量的に評価できる。Ebertらは人の腓骨神経の電気活動を直接記録して、イソフルラン麻酔時の交感神経機能の変動を調べた研究で<sup>11)</sup>、デスフルラン麻酔では交感神経活動および血中ノルエピネフリンの有意な上昇がおこったのに対し、イソフルラン麻酔(0.5-1.5 MAC)では両者の変動は質的にはデスフルランに類似であるが、その程度は軽度で、交感神経活動および血中ノルエピネフリンの有意な変動は起こらなかったと報告している。

また血圧変動に対する心拍のR-R間隔の変動から吸入麻酔薬の圧受容体反射に及ぼす影響を調べた成績から<sup>12)</sup>、いずれの吸入麻酔薬も血圧低下および上昇に対する圧受容体反射の感度を濃度依存的に抑制することが報告されている。この報告によると、各吸入麻酔薬間で抑制度に差はなかったとされている。

4) 左室圧容積関係からみたイソフルランの循環作用

ブタを用いた我々の研究では左室収縮性の指標である Ees は 0.5 MAC で 78 %、1 MAC で 70 %、1.5 MAC で 52 % と用量依存性に低下したが、左室と動脈系の適合状態は後負荷の低下により 1 MAC までにはよく維持されたが、高濃度になると

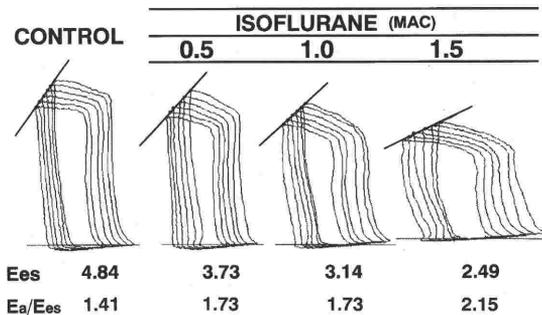


図 左室圧容積関係からみたイソフルランの心・血管系への影響。

ブタで先端圧カテーテルとコンダクタンス・カテーテルを用い、圧容積関係を測定した。イソフルラン麻酔により、Ees が低下し、Ea/Ees が上昇したことより、イソフルランは高濃度では心収縮性を低下させ、心血管適合性を悪化させた。

後負荷の低下以上に心収縮力の低下が起こり、左室と動脈系の整合性が低下することが示唆された(図)。イヌを用いた研究でも同様に Ees を低下させたがセボフルランと同程度でありその低下は低濃度ドブタミン投与で容易に拮抗されており<sup>13)</sup>、イソフルラン麻酔時の低血圧に対処する際には、血管拡張への対処(血管収縮薬、輸液)だけでなく、血管と心臓の相互関係の面から、収縮力の補助が必要であることが示唆される。

イソフルラン麻酔時の循環変動

イソフルラン麻酔時に心拍数および血圧の変動がそれぞれ麻酔前の 20 % を越えた頻度を 1200 例の成人で調べた成績では<sup>12)</sup>、心拍数の変動のうち頻脈の発生頻度は 5 %、徐脈は 3 %、血圧変動では低血圧は 20 %、高血圧は 11 % にみられている。

(1) 心拍数

イソフルラン麻酔時には心拍数が増加する。心拍数増加の機序として、①交感神経刺激による。イソフルランは交感神経系および副交感神経系のいずれも抑制するが、副交感神経抑制の程度が大きいため、相対的に交感神経刺激症状として頻脈になる。②イソフルラン麻酔時の低血圧に対する圧受容体反射の結果として頻脈になると説明されている<sup>14)</sup>。頻脈の素因として、若年者、副交感神経遮断薬、パンクロニウム、腹部手術、循環血液量減少または増加等が挙げられている。ただこのような頻脈は必ずしも前例にみられるわけではなく約 3 % ではむしろ徐脈になることが報告されている。Pagelらは自律神経遮断時には有意に徐脈に移行することを報告しており<sup>15)</sup>、心拍数の変動は麻酔前投与も含めて、自律神経機能に影響する因子の関与の程度で頻脈または徐脈いずれも起こりうることを示唆された。麻酔薬の調律への影響として、心拍数への影響の他に不整脈誘発性が挙げられる。イソフルラン麻酔時には心房性および心室性不整脈の発生は少ないことが報告されている。エピネフリン誘発性不整脈誘発閾値の検討でも、ハロタン麻酔時(1.3 MAC)のエピネフリン投与量平均 2.18 mcg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>(血中濃度 38.7 ng·ml<sup>-1</sup>)に対し<sup>16)</sup>、イソフルラン(1.3 MAC)は 9.81 mcg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>(血中濃度 207.3 ng·ml<sup>-1</sup>)と 4 倍以上高値で<sup>17)</sup>、イソフルランはエピネフリンによる心筋被刺激性を亢進しない。

## (2) 血圧

イソフルラン麻酔時には吸入濃度依存性に血圧が低下する。この血圧低下は、他の吸入麻酔薬とほぼ同程度であると報告されている<sup>14)</sup>。低血圧は心収縮力または末梢血管抵抗の低下によって生じる。イソフルランは覚醒時と同程度に心拍出量が維持されるとされているが<sup>14)</sup>、イソフルラン自体は心収縮力に対し抑制的に働くため、心拍出量の増加は末梢血管抵抗の低下に依存すると考えられる。人での成績<sup>18)</sup>で末梢血管抵抗が変動しない低濃度 (1.0 MAC) では麻酔前と比較し有意な心拍出量の減少がみられ、高濃度 (1.5~2.0 MAC) で末梢血管抵抗が有意に低下すると、心拍出量は増加する方向に転じ麻酔前との同レベルに維持されたことが報告されている。またその濃度では心拍数も有意に増加しており、心拍出量の増加は末梢血管抵抗の低下と心拍数の増加によってもたらされることが示唆された。

### イソフルラン麻酔時の循環変動への対処法

#### (1) 心拍数の変動

イソフルラン麻酔時の頻脈への対処法として、①予防としてモルヒネ等の麻薬を麻酔前投薬に用いる (ベチジンは心拍数を増加させるので不可)、②イソフルラン吸入濃度を下げる、③フェンタニール等の麻薬を投与する、④ $\beta$ 遮断薬を用いる、⑤カルシウム拮抗薬を用いる、⑥吸入麻酔薬を変更する、⑦循環血液量減少等の素因を除くことなどが挙げられている。Tanakaらは、クロニジン $3 \sim 4 \text{ mcg} \cdot \text{kg}^{-1}$ を麻酔導入2時間前に投与しておく、交感神経活動と血中カテコラミン濃度を低下させることにより、イソフルラン麻酔時の心拍数および血圧変動を有意に抑制できることを報告している<sup>19)</sup>。またリドカイン80 mg (4%リドカイン、2 ml)を麻酔導入10~20分前に鼻内に噴霧しておく、同じく循環反応を防止できることを報告し、その機序としてイソフルランによる気道を介した交感神経活動の亢進がリドカインにより抑制されることを示唆している。以上より、イソフルランによる頻脈の治療は、対症療法的な処置と自律神経系の制御、特に交感神経活動の抑制を主体としたものに分けられる。

#### (2) 血圧変動

イソフルラン麻酔時の低血圧では血管抵抗 (体

および臓器)が低下するため、血流量の増加により酸素供給量が代償され、組織低酸素症の発生は起こりにくい。従って、イソフルランの降圧作用は低血圧麻酔、褐色細胞腫の麻酔等に應用されることもある。また循環血液量の減少時には過大な低血圧を生じるため、その診断に用いられることもある。

しかし極端な低血圧では低酸素症が発生するので、治療を行うのは当然である。イソフルランによる低血圧は、背景として心収縮力自体は抑制されていること、末梢血管拡張によること、自律神経系の応答が抑制されていること等を考慮し、まず低濃度で心収縮力が維持されている場合には前負荷の上昇と血圧上昇とを対比しながら輸液あるいは血管収縮薬の投与を行い、高濃度になり心収縮力の低下が大きくなった場合にはカテコラミンによる心収縮力の補助あるいはアトロピンによる自律神経機能の調整が必要であると考えられる。

一方、イソフルラン麻酔では導入時に交感神経活動の亢進による頻脈、高血圧等の循環促進反応を引き起こすことがあり<sup>14)</sup>、これへの対応もイソフルラン麻酔時の循環制御を考える上で考慮する必要がある。前述の Pagel<sup>15)</sup>、Tanaka<sup>19)</sup>らの研究より、これらは麻酔導入前に自律神経系の遮断を行っておくと制御できるものと考えられる。

### まとめ

イソフルランは循環系に対して、それ自体は抑制的に作用するものの、自律神経機能に影響を及ぼすことにより、循環機能の促進または抑制が2面的に現れる。通常の臨床麻酔の範囲では、イソフルランの循環作用 (血管拡張作用、心拍出量の増加、適度の低血圧または頻脈等) は必ずしも不利な効果とはならないが、過度の循環促進あるいは抑制は治療の対象となる。その場合、イソフルラン自体の効果と自律神経を介した効果、さらに素因となる原因を総合的に評価しながら対応する必要がある。

### 文 献

- 1) Lynch C: Differential depression of myocardial contractility by halothane and isoflurane in vitro. *Anesthesiology* 64: 620-631, 1986
- 2) Housmans PR, Murat I: Comparative effects of halothane, enflurane, and isoflurane at equipotent anesthetic concen-

- trations on isolated ventricular myocardium of the ferret. I. Contractility. *Anesthesiology* 69 : 451-463, 1988
- 3) Hatakeyama N, Ito Y, Momose Y : Effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane on mechanical and electrophysiologic properties of canine myocardium. *Anesth Analg* 6 : 1327-1332, 1993
  - 4) Nakao S, Hirata H, Kagawa Y : Effects of volatile anesthetics on cardiac calcium channels. *Acta Anaesthesiol Scand* 33 : 326-330, 1989
  - 5) Drenger B, Quigg M, Blanck TJ : Volatile anesthetics depress calcium blocker binding to bovine cardiac sarcolemma. *Anesthesiology* 74 : 155-165, 1991
  - 6) Katsuoka M, Ohnishi ST : Inhalation anesthetics decrease calcium content of cardiac sarcoplasmic reticulum. *Br J Anaesth* 62 : 669-673, 1989
  - 7) Wilde DW, Davidson BA, Smith M, et al : Effects of isoflurane and enflurane on intracellular  $Ca^{2+}$  mobilization in isolated cardiac myocytes. *Anesthesiology* 79 : 73-82, 1993
  - 8) Gallenberg LA, Stowe DF, Kampine JP, et al : Effects of nifedipine with isoflurane, halothane, or enflurane on automaticity, conduction, and contractility in isolated guinea pig hearts. *Anesthesiology* 78 : 1112-1119, 1993
  - 9) Yano H, Takaori M : The microcirculation during enflurane and isoflurane anaesthesia in dogs. *Can J Anaesth* 41 : 149-155, 1994
  - 10) Bohrer H, Frost L, Funk W : Direkte Beobachtung der Mikrozirkulation unter Isofluran-Anaesthesie. *Anaesth-Intensivther-Notfallmed* 22 : 84-89, 1987
  - 11) Ebert TJ, Muzi M : Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology* 79 : 444-453, 1993
  - 12) Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M : Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. *Anesth Analg* 81 : S11-S22, 1995
  - 13) Hoka S, Sato M, Takahashi S : The effects of isoflurane and sevoflurane on the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in dogs. *J Anesth* 9 : 247-251, 1995
  - 14) Eger EI II : The pharmacology of isoflurane. *Br J Anaesth* 56 : 71S-99S, 1984
  - 15) Pagel PS, Kampine JP, William T, et al : Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 74 : 539-551, 1991
  - 16) Sumikawa K, Ishizawa N, Suzaki M : Arrhythmogenic plasma level of epinephrine during halothane, enflurane, and pentobarbital anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 58 : 322-325, 1983
  - 17) 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
  - 18) Malan TP, DiNardo JA, Isner RJ, et al : Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* 83 : 918-928, 1995
  - 19) Tanaka S, Tsuchida H, Namba H, et al : Clonidine and lidocaine inhibition of isoflurane induced tachycardia in humans. *Anesthesiology* 81 : 1341-1349, 1994