

原 著

ハロタン麻酔下虚血心に対する心臓交感神経刺激の影響

加地省三*, 神山有史**

要 旨

高度の冠動脈狭窄を施した雑種イヌ10頭を用いて、ハロタン吸入とハロタン吸入中の心臓交感神経刺激が心筋虚血に及ぼす影響を調べた。冠動脈狭窄の程度は対照血流量の約50%とし、代謝性の血管拡張を抑える為にプロプラノロールを0.5 mg/kg投与した。ハロタン吸入濃度は0.5%とし、左星状神経節前枝を電気刺激して心臓交感神経刺激を行った。

結果として、ハロタン吸入により冠灌流圧は低下し心筋虚血は悪化した。その状態に心臓交感神経刺激が加わると、冠灌流圧が増大したにもかかわらず心筋虚血は悪化し、これは対照群（ハロタン吸入前）に対する心臓交感神経刺激の効果と異なった。

はじめに

麻酔中に麻酔深度が浅くなること、あるいは侵害刺激が強いはたらくことにより交感神経系の活動が増すことはたびたび経験するところである。虚血性心疾患における交感神経系の役割は定かではない。心臓に交感神経刺激がなされた場合、冠血管はその α 性の収縮作用と代謝性の拡張作用をうける¹⁾。交感神経刺激に基づく冠血管収縮が虚血心を悪化させる^{2,3)}、あるいは逆に虚血心に対し有利にはたらく⁴⁾という報告があり、血管収縮が冠動脈のどの部位に起こるかで結果が違ってくる⁵⁾と思われる。さらに麻酔薬が加わった状態では、交感神経が虚血心に及ぼす影響は明確でない。

今回は、冠動脈狭窄イヌにハロタン吸入前と後

に心臓交感神経刺激を行い、冠血行動態と心筋代謝を測定して、ハロタン麻酔下虚血心に対する心臓交感神経刺激の影響を検討した。

対象と方法

体重7~24 kgの雑種イヌ10頭を対象とした。チアミラール20 mg/kgを静脈内投与後気管内挿管を行い、スキサメトニウム40 mg筋注後、 PaCO_2 35~45 mmHgを目標に酸素-ハロタン(0.8~1.0%)麻酔下に調節呼吸を行った。右大腿静脈に輸液用カテーテルを挿入し、生理食塩水を約10 ml/kg/minの速度で点滴静注した。また右大腿動脈に採血用カテーテルを留置した。左第5肋間を開胸し心嚢を切開した後、左冠動脈回旋枝基部に電磁血流計プローブを、その末梢側に狭窄用テープを装着、プローブとテープの間に動脈の分枝がないことを確認した(図1)。電磁血流計プローブは日本光電社製血流計(MF-3200)に接続した。次に狭窄部末梢側(回旋枝領域)の動脈に圧測定用、静脈に採血用カテーテル(24 G)を留置した。末梢冠動脈圧測定用カテーテルには圧トランスデュー

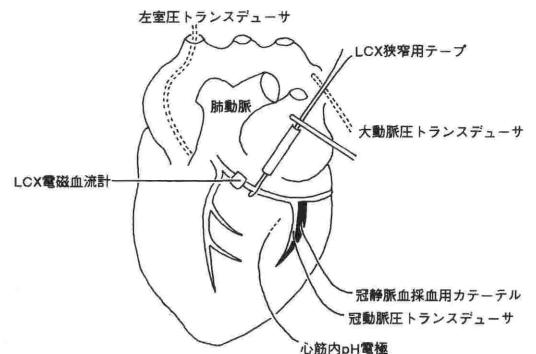


図1 測定機器、カテーテルの装着部位

*公立学校共済組合四国中央病院麻酔科

**小松島赤十字病院麻酔科

サ (Statham P23 Gould USA) を接続した。また左大腿動脈より下行大動脈内へ、右総頸動脈より左心室内へ、Millar 社製カテ先型圧トランスデューサ (MIKRO-TIP SPC-370) をそれぞれ挿入した。各種圧トランスデューサと心電図および血流計は日本光電社製ポリグラフ (RMC 1100) に接続し、そのデータを連続記録した。さらに回旋枝領域心筋内層にクラレ社製 pH 電極を留置し、pH 測定装置 (KR-500 pH/PCO₂ MONITOR KURARAY) から記録装置 (GIKEN MULTI RECORDER) に接続し、心筋内 pH の値を連続記録した。左星状神経節前枝に神経刺激用双極電極を刺入し、日本光電社製神経刺激装置 (簡易型電気刺激装置 S 7272 A) に接続した。実験終了後左冠動脈回旋枝基部よりインクを注入し、染まった部分を切離して回旋枝領域の心筋重量を測定し、平均冠動脈血流量を心筋 100 g あたりに換算した。

測定は心拍数 (HR), 左室圧 (LVP), 最大左室内圧一次微分値 (LV dP/dt max), 大動脈圧 (AoP), 末梢冠動脈圧 (CoAP), 左室拡張末期圧 (LVEDP), 狭窄域 (回旋枝領域) 平均冠血流量 (CBF-LCX per 100 g), 動脈血と狭窄域冠静脈血の血液ガス, 酸素含量, 乳酸濃度, 心筋内 pH について行った。血液ガスは Radiometer 社製自動血液ガス分析装置 ABL-3 により, 酸素飽和度と Hb 値は Corning 社製 CO oximeter 2500 により, 乳酸値はデュボン社製自動化学分析装置 aca SX により測定し, 狭窄部末梢心筋の酸素摂取率, 酸素消費量と乳酸摂取率をもとめ, さらに冠静脈血-動脈血二酸化炭素分圧較差を算出した。また平均末梢冠動脈圧と平均冠血流量の比から冠血管抵抗 (CVR) を, 心拍数と収縮期動脈圧の積から Rate Pressure Product (RPP) を算出した。

心筋酸素摂取率 = (動脈血酸素含量 - 狭窄域冠静脈血酸素含量) / 動脈血酸素含量 × 100

心筋酸素消費量 = (動脈血酸素含量 - 狭窄域冠静脈血酸素含量) × 狭窄域平均冠血流量

心筋乳酸摂取率 = (動脈血乳酸濃度 - 狭窄域冠静脈血乳酸濃度) / 動脈血乳酸濃度 × 100

冠静脈血 - 動脈血二酸化炭素分圧較差 = 狭窄域冠静脈血 PCO₂ - 動脈血 PCO₂

外科的操作終了後ハロタン吸入を止めフェンタニール麻酔 (50~100 μg 静注後 0.2 μg/kg/min で持続注入) にかえ, およそ 60 分後血流量が対照値

の約 50% となるよう回旋枝を狭窄した。これにより平均冠動脈圧は 84 ± 17 mmHg から 46 ± 22 mmHg へと低下し, 冠血管抵抗は 1.10 ± 0.47 mmHg · min · 100 g/ml から 1.01 ± 0.48 mmHg · min · 100 g/ml へと減少した。冠動脈狭窄後約 30~40 分間で冠血流量が安定化した後, プロプラノロールを 0.5 mg/kg 静脈内投与した。これにより心拍数は 74 ± 27 beats/min から 57 ± 23 beats/min へと低下し, 平均冠動脈圧は 46 ± 22 mmHg から 60 ± 24 mmHg へと上昇, 冠血管抵抗は 1.01 ± 0.48 mmHg · min · 100 g/ml から 1.51 ± 0.69 へと上昇した。

実験手順はまず対照としてハロタン吸入前 (プロプラノロール投与後) に血行動態と心筋内 pH の測定および心筋代謝算出のための採血を行い, 次に心臓交感神経刺激を行い血圧上昇を約 90 秒間保った状態で同様の測定と採血を行った。心臓交感神経刺激の強さは平均大動脈圧が約 10 mmHg 上昇することを目安とした (頻度 2~5 Hz, 時間 2 msec, 強さ 5~10 V)。刺激後約 30~40 分間で血行動態が刺激前の値に戻った後, ハロタンを 0.5% の濃度で吸入させた。約 15 分経過した後, 平均大動脈圧が約 20 mmHg 低下した時点で再び心臓交感神経刺激を行い, 刺激前後に同様の測定と採血を行った。

各群間の比較は, paired t-test を用いて統計学的処理を行い, P < 0.05 を有意水準とした。

結 果

1. ハロタン吸入前 (プロプラノロール投与後) の心臓交感神経刺激の影響 (表, 図 2~4) 心臓交感神経刺激により, 左室圧, LV dP/dt max, 平均大動脈圧, 平均冠動脈圧, RPP は有意な上昇を示した。心拍数は変化せず, 左室拡張末期圧は上昇傾向を示したが有意差を認めなかった。狭窄域平均冠血流量は変化しなかったが, 冠血管抵抗は有意に上昇した。

心筋酸素摂取率, 心筋酸素消費量, 冠静脈血-動脈血二酸化炭素分圧較差, 心筋内 pH は変化せず, 乳酸摂取率は上昇傾向を示したが, 有意差を認めなかった。

2. 冠狭窄心に対するハロタン吸入の影響 (表) ハロタンは左室圧, LV dP/dt max, 平均大動脈圧, 平均冠動脈圧, RPP を対照値に比べて有意に低下させた。平均大動脈圧と平均冠動脈圧は共

表 心臓交感神経刺激による血行動態および心筋代謝の変化

	1. 対 照	2. 交感神経刺激	3. ハロタン吸入	4. 交感神経刺激
HR (beats/min)	57 ± 23	59 ± 23	62 ± 21	61 ± 22
peak LVP (mmHg)	118 ± 18	133 ± 21*	91 ± 12#	105 ± 11**
LV dp/ dt max (mmHg/sec)	1588 ± 377	1714 ± 324*	1133 ± 244#	1295 ± 238**
systolic AoP (mmHg)	118 ± 19	134 ± 22*	91 ± 13#	105 ± 12**
diastolic AoP (mmHg)	74 ± 17	84 ± 19*	55 ± 16#	66 ± 14*
mean AoP (mmHg)	93 ± 16	103 ± 21*	73 ± 17#	84 ± 17**
mean CoAP (mmHg)	60 ± 24	71 ± 30*	40 ± 19#	48 ± 23**
CBF-LCX (ml/min·100g)	44.0 ± 20.4	45.7 ± 20.5	27.4 ± 10.8#	37.1 ± 13.9*
LVEDP (mmHg)	8.7 ± 3.3	9.3 ± 3.3	7.3 ± 2.7	7.7 ± 2.4
CVR (mmHg·min·100g/ml)	1.51 ± 0.69	1.70 ± 0.83*	1.46 ± 0.57	1.44 ± 0.92
RPP (beats·mmHg/min)	6696 ± 3027	7714 ± 2957*	5578 ± 1812#	6315 ± 1977*
狭窄域冠静脈血酸素含量 (ml/dl)	8.32 ± 2.42	8.16 ± 2.66	7.69 ± 2.35	7.29 ± 2.15*#
動脈血-冠静脈血酸素含量較差 (ml/dl)	11.10 ± 2.29	11.63 ± 2.93	11.88 ± 2.49	12.47 ± 2.70*#
狭窄域心筋酸素摂取率 (%)	57.4 ± 11.0	58.8 ± 12.1	60.6 ± 11.0	63.0 ± 10.4#
狭窄域心筋酸素消費量 (ml/min·100g)	4.77 ± 2.53	5.00 ± 2.21	3.15 ± 1.22#	4.66 ± 2.20*
狭窄域乳酸摂取率 (%)	-28.5 ± 99.8	1.4 ± 58.4	-21.9 ± 57.9	-41.7 ± 66.9*
狭窄域冠静脈血-動脈血 CO ₂ 較差 (mmHg)	13.9 ± 5.1	12.3 ± 5.2	14.9 ± 5.7	17.5 ± 6.6*
心筋内 pH	7.18 ± 0.11	7.18 ± 0.11	7.06 ± 0.17#	7.03 ± 0.17**

mean ± SD, n = 10

HR : 心拍数, LVP : 左室圧, LV dp/ dt max : 左心室内圧最大変化率, AoP : 大動脈圧, CoAP : 狭窄末梢側冠動脈圧

CBF-LCX : 回旋枝 (狭窄域) 冠血流量, LVEDP : 左室拡張末期圧, CVR : 狭窄域冠血管抵抗, RPP : Rate Pressure Product

* ; P < 0.05 (刺激前との比較 2 vs 1, 4 vs 3) # ; P < 0.05 (対照との比較 3 vs 1, 4 vs 1)

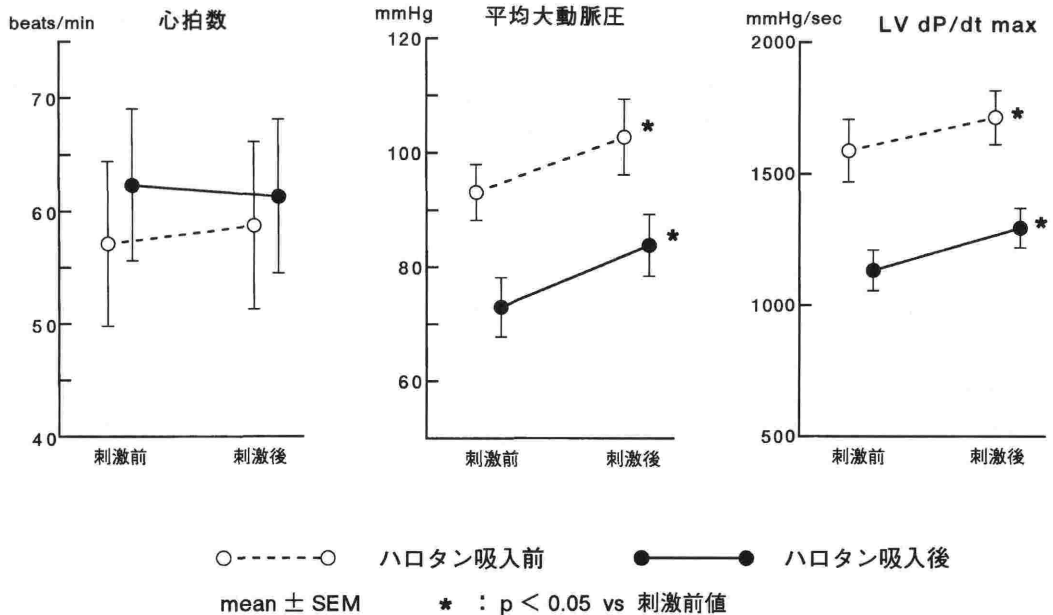


図2 心拍数, 平均大動脈圧, LV dp/dt max に及ぼす心臓交感神経刺激の影響

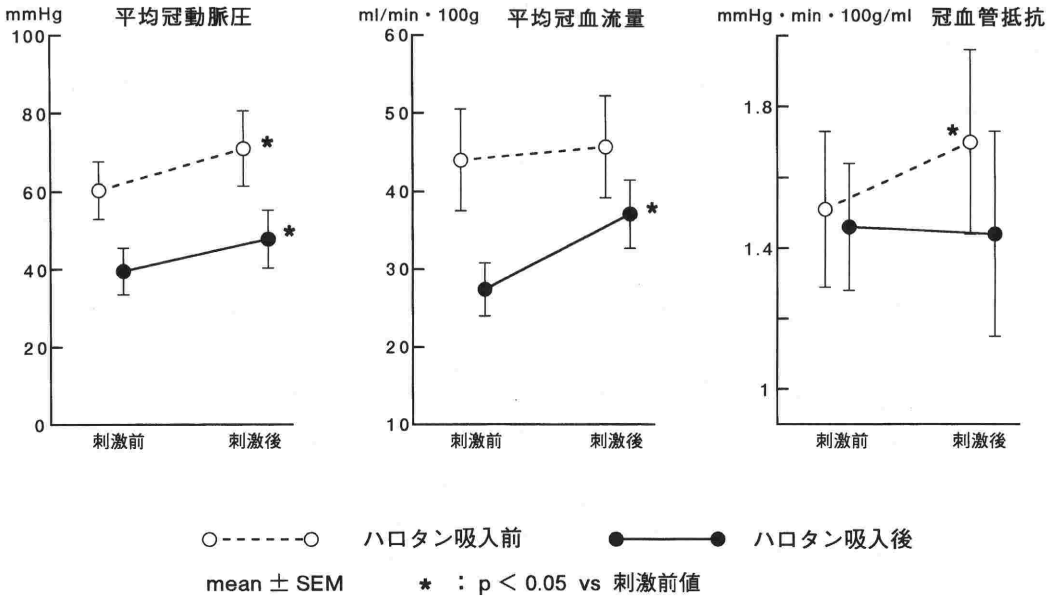


図3 虚血領域の平均冠動脈圧, 平均冠血流量, 冠血管抵抗に及ぼす心臓交感神経刺激の影響

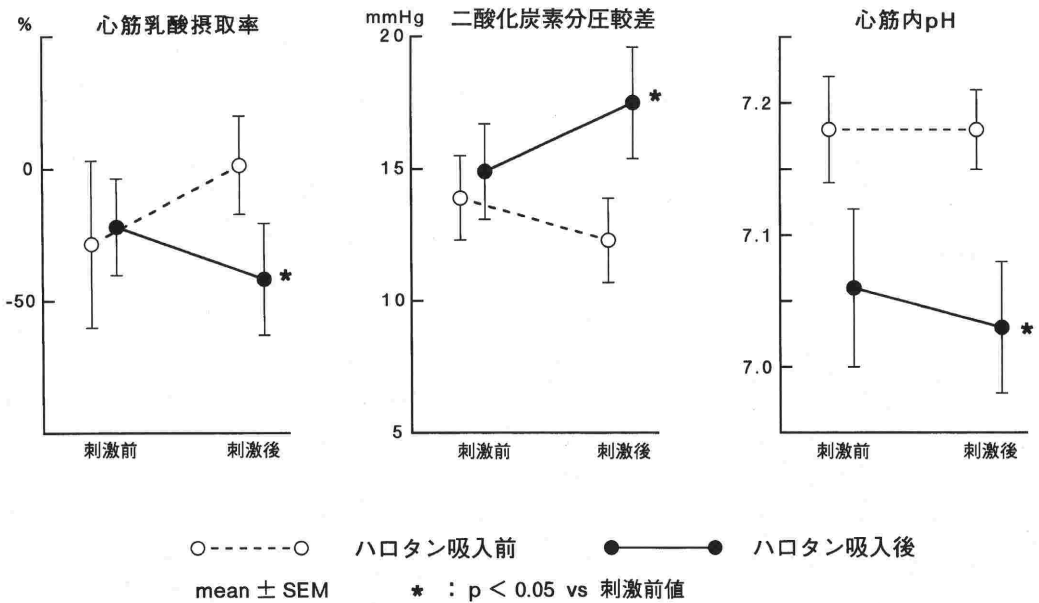


図4 乳酸摂取率, 冠静脈血-動脈血二酸化炭素分圧較差, 心筋内 pH に及ぼす心臓交感神経刺激の影響

に約20 mmHg 低下した。心拍数は上昇傾向, 左室拡張末期圧は低下傾向を示したが, 有意差を認めなかった。虚血域の冠血流量は有意に低下したが, 冠血管抵抗は変化しなかった。心筋酸素摂取率に変化はみられなかったものの, 心筋酸素消費量は

有意に低下した。心筋乳酸摂取率, 冠静脈血-動脈血二酸化炭素分圧較差に変化はみられなかったものの, 心筋内 pH は有意に低下した。

3. ハロタン吸入中における心臓交感神経刺激の影響 (表, 図2~4)

ハロタン吸入下でも心臓交感神経刺激により左室圧, LV dP/dt max, 平均大動脈圧, 平均冠動脈圧, RPP は刺激前に比べ有意に上昇したが, 心拍数, 左室拡張末期圧は変化しなかった. 狭窄域平均冠血流量は有意に増加したが, 冠血管抵抗は変化しなかった. 狭窄域冠静脈血酸素含量は有意に低下し, 動脈血-冠静脈血酸素含量較差は有意に増大, 心筋酸素摂取率は有意差はないが増大傾向, 心筋酸素消費量は有意な上昇を示した. 狭窄域乳酸摂取率は有意に低下し乳酸産生が増し, 冠静脈血-動脈血二酸化炭素分圧較差は有意に上昇, 心筋内 pH は有意に低下した.

図表には示さなかったが, 心筋内 pH は冠動脈狭窄前 7.21 ± 0.05 , 冠動脈狭窄後 7.13 ± 0.11 , プロプラノロール投与後 7.18 ± 0.11 と変化した. また平均冠血流量は冠動脈狭窄前 86.3 ± 31.8 ml/min \cdot 100 g, 冠動脈狭窄後 48.4 ± 20.4 ml/min \cdot 100 g, プロプラノロール投与後 44.0 ± 20.4 ml/min \cdot 100 gへと変化した.

考 察

今回の冠動脈狭窄レベルは対照値の約50%であり, これは critical stenosis レベル⁶⁾を超える高度の狭窄であり, 狭窄部位心筋内層の冠動脈拡張予備は枯渇していると思われるが, プロプラノロール投与により心筋内 pH は7.18まで上昇し, これは狭窄前の値にかなり近づいており, 心筋虚血は改善し, 冠血管拡張予備も増していると思われる. さらに心臓交感神経刺激により, 心筋乳酸摂取率は上昇傾向をとったことから, 心筋虚血は改善傾向に傾いたと思われる⁷⁾ (図4).

ハロタンを吸入させるとハロタン吸入前対照値に比較し, 全身血行動態として心拍数は上昇傾向をとったが有意差は認めず, 平均大動脈圧, LV dP/dt max, 一般的な心筋酸素需要の指標とされる RPP は有意に減少した. また左室拡張末期圧も低下傾向を示した. 以上のことから, ハロタン吸入により心筋酸素需要は低下したと思われる.

冠血行動態の変化としては, 狭窄末梢側平均冠動脈圧は低下し, それに伴い狭窄域の平均冠血流量も有意に減少した. 冠血管抵抗には変化はみられなかった. この平均冠動脈圧の低下は約20 mmHgであり, 平均大動脈圧の低下と一致し, ハロタンには強い冠血管拡張作用はないものと思われる.

狭窄域乳酸摂取率, 冠静脈血-動脈血炭酸ガス分圧較差に変化はみられなかったものの, 心筋内 pH は有意に低下し, 心筋虚血は悪化したと判断した. 一般にハロタンの虚血心に対する作用は, 冠狭窄度が軽度の場合は心筋収縮抑制に基づく心筋酸素消費量減少が冠灌流圧低下による心筋酸素供給減少を上回り心筋酸素需給バランスを改善するが, 冠狭窄度が高度になるとハロタンによる冠灌流圧低下が強く影響し, 心筋酸素消費量減少作用による保護効果は期待できず, 心筋酸素需給関係を悪化させる^{8,9)}といわれる. またハロタン麻酔中の心筋虚血は全身の血行動態を介するもの¹⁰⁾であり, ハロタンは冠盗流現象を起こさない^{11~15)}といわれており, ハロタン吸入により生じた心筋虚血は冠盗流によるものとは考えにくい. 今回の場合はハロタン吸入による心筋酸素需要下を冠灌流圧低下による冠血流量低下が上回ったため心筋虚血が悪化したと思われる. 狭窄域心筋酸素消費量は有意に減少したが, これはハロタンの心筋収縮抑制作用^{16,17)}に基づくものとも考えられるが, むしろ冠灌流圧低下による心筋内層への酸素供給の低下が心筋虚血を増悪させ, 心筋収縮力低下を引き起こしたためと考えた.

ハロタン吸入後心臓交感神経刺激を行うと, 平均大動脈圧, LV dP/dt max は有意に増加したが, 心拍数, 左室拡張末期圧に変化はみられなかった. 狭窄域の平均冠動脈圧, 平均冠血流量は有意に増加したが, 冠血管抵抗に変化はみられなかった. 狭窄域の冠静脈血酸素含量は有意に低下し, 動脈血-冠静脈血酸素含量較差は有意に上昇, 酸素摂取率は有意差はなかったものの, 上昇傾向を示した. プロプラノロールを前投与しているにもかかわらず, 狭窄域心筋酸素消費量は有意に増加した. また心筋虚血の指標となる乳酸摂取率は減少, 二酸化炭素分圧較差は増加, 心筋内 pH は低下とどれも有意な変化を示し, 狭窄域内層の心筋虚血は悪化した.

ハロタン吸入により冠狭窄域の灌流圧が低下し心筋虚血が悪化しているが, この時点では心筋内層の冠血管は最大限に拡張, しかし心筋外層側ではまだ拡張予備は残存していたと思われる. この状態で心臓交感神経刺激が加わると, 心筋収縮力増強に基づく代謝性の血管拡張が心筋外層で起こり狭窄域の心筋血流量が増加したものと思われる.

過去の報告でもハロタン麻酔中は代謝性の血流調節が保たれているとされている^{18,19)}。心筋血流量と冠灌流圧の増大にもかかわらず心筋虚血が増悪したのは、心筋内層側では心筋血流量が増加せずむしろ外層側での強い代謝性の血管拡張により心筋内層側への血流が外層側へ奪われた可能性がある。その結果、心筋収縮力増大に基づく心筋酸素需要増大に見合う血流量の増加が心筋内層側ではかられなかったことが予測される。Gewirtzらは高度の冠動脈狭窄を施したその末梢部位にアデノシンを投与したところ、貫壁性の冠盗流現象により心筋内層の血流量が減少したと報告しており²⁰⁾、またGallagherらはcritical stenosisを施したイヌに運動負荷を行かせたところ、貫壁性の冠盗流現象が起こった²¹⁾としている。

アデノシン投与により最大限に冠血管拡張が起こった状態で心臓交感神経刺激を行うと、心外膜側の血管収縮が起こり心内膜側の血流が保たれるという報告²²⁾もみられ、心臓交感神経刺激が虚血心になされた場合、冠血管収縮が狭窄部位やconductance vesselを除く心筋外層側の細動脈で起こると心筋内層側の血流が維持される⁵⁾と言われる。今回の場合は代謝性の血管拡張が強くなり心筋外層の血管収縮作用を上回ったものと思われる。こうした結果はプロプラノロールを投与しない冠狭窄心への心臓交感神経刺激による虚血の増悪²³⁾と類似する。

今回プロプラノロールを前投与したのは、代謝性の血管拡張を抑え貫壁性の冠盗流を予防し、心臓交感神経刺激に基く冠血管収縮が心筋虚血の悪化を予防するかどうかを調べるためであった。プロプラノロール非投与下では α 性の冠血管収縮作用は代謝性の血管拡張作用を上回ることができないとされる²⁴⁾。今回の研究で代謝性の血管拡張を予防できなかった理由の一つとして、プロプラノロールの投与量が少なかったことが考えられる。イヌを対象とした研究では2 mg/kg投与の報告^{3,22,24)}が一般的であるが、我々の研究では基礎麻酔にフェンタニールを投与していたため、予備実験でプロプラノロールを2 mg/kg投与したところ、著しい徐脈やブロックをきたした。そこで適度な脈拍数を維持できる投与量として0.5 mg/kgを採用した。代謝性の血管拡張がプロプラノロールにより十分予防できていれば、心臓交感神経刺

激後心筋虚血は悪化しなかったかもしれない。

またハロタン群で交感神経刺激後心筋血流量が増加した理由の別な可能性として、ハロタンが交感神経性の α 作用に基づく血管収縮作用を抑制している²⁵⁾ことも考えられる。ハロタンの冠血管に対する作用は、直接的な拡張作用がある^{26,27)}とか、心外膜側の太い冠血管を拡張させる^{28,29)}という報告もあるが、イソフルランより冠血管拡張作用は弱く³⁰⁾、冠血管拡張作用は心筋酸素需要減少による血管収縮作用により相殺されるとも言われ¹⁷⁾、心筋代謝に影響される部分が大きい¹⁹⁾と思われる。したがってハロタン自体による冠血管拡張作用が心臓交感神経刺激後の心筋虚血に寄与したとは考えにくい。

今回は心筋虚血の指標として、心筋乳酸摂取率、冠静脈血—動脈血二酸化炭素分圧較差、心筋内pHの3つを用いた。心筋虚血時には冠静脈血の乳酸濃度は上昇し、冠静脈血—動脈血二酸化炭素分圧較差は増大する³¹⁾といわれ、心筋内pHは心筋虚血の指標になるとされる³²⁾。ハロタン吸入により心筋虚血を表す有意差を示したのは、心筋内pHの低下のみであった。したがって、これら3つの中では心筋内pHの測定が最も心筋虚血の鋭敏な指標となることが示唆された。

ま と め

虚血性心疾患患者に対しハロタンで麻酔管理を行う場合、ハロタンにより冠灌流圧が低下しているような場合に交感神経刺激が加わると、心筋虚血が悪化する可能性が示唆される。

本論文の要旨は第13回日本循環制御医学会総会(東京都)において発表した。

文 献

- 1) Mohrman DE, Feigl EO: Competition between sympathetic vasoconstriction and metabolic vasodilation in the canine coronary circulation. *Circ Res* 42: 79-86, 1978
- 2) Mudge GH, Grossman W, Mills RM, et al: Reflex increase in coronary vascular resistance in patients with ischemic heart disease. *N Engl J Med* 295: 1333-1337, 1976
- 3) 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
- 4) Nathan HJ, Feigl EO: Adrenergic vasoconstriction lessens transmural steal during coronary hypoperfusion. *Am J Physiol* 250: H645-H653, 1986

- 5) Feigl EO: The paradox of adrenergic coronary vasoconstriction. *Circulation* 76: 737-745, 1987
- 6) Elzinga WE, Skinner DB: Hemodynamic characteristic of critical stenosis in canine coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 69: 217-222, 1975
- 7) 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
- 8) 鳥海信一, 坂田正策: 冠狭窄度ごとにみたハロセンの局所心筋酸素需給関係に及ぼす影響. *麻酔* 39: 430-436, 1990
- 9) Hickey RF, Verrier ED, Baer RW, et al: A canine model of acute coronary artery stenosis: Effects of deliberate hypotension. *Anesthesiology* 59: 226-236, 1983
- 10) Buffington CW: Impaired systolic thickening associated with halothane in the presence of a coronary stenosis is mediated by changes in hemodynamics. *Anesthesiology* 64: 632-640, 1986
- 11) Sivarajan M, Bashein G: Effect of halothane on coronary collateral circulation. *Anesthesiology* 62: 588-596, 1985
- 12) 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
- 13) Cason BA, Verrier ED, London MJ, et al: Effects of isoflurane and halothane on coronary vascular resistance and collateral myocardial blood flow: their capacity to induce coronary steal. *Anesthesiology* 67: 665-675, 1987
- 14) Pulley DD, Kirvassilis GV, Kelermenos N, et al: Regional and global myocardial circulatory and metabolic effects of isoflurane and halothane in patients with steal-prone coronary anatomy. *Anesthesiology* 75: 756-766, 1991
- 15) Cheng DCH, Moyers JR, Knutson RM, et al: Dose-response relationship of isoflurane and halothane versus coronary perfusion pressures. *Anesthesiology* 76: 113-122, 1992
- 16) Merin RG, Kumazawa T, Luka NL: Myocardial function and metabolism in the conscious dog and during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 44: 402-415, 1976
- 17) Vatner SF, Ty Smith N: Effects of halothane on left ventricular function and distribution of regional blood flow in dogs and primates. *Circ Res* 34: 155-167, 1974
- 18) Sonntag H, Merin RG, Donath U, et al: Myocardial metabolism and oxygen in man awake and during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 51: 204-210, 1979
- 19) Kenny D, Proctor LT, Schmeling WT, et al: Isoflurane causes only minimal increase in coronary blood flow independent of oxygen demand. *Anesthesiology* 75: 640-649, 1991
- 20) 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
- 21) Gallagher KP, Osakada G, Matsuzaki M, et al: Myocardial blood flow and function with critical coronary stenosis in exercising dogs. *Am J Physiol* 243: H698-H707, 1982
- 22) Johannsen UJ, Mark AL, Marcus ML: Responsiveness to cardiac sympathetic stimulation during maximal coronary dilation produced by adenosine. *Circ Res* 50: 510-517, 1982
- 23) 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
- 24) Gewirtz H, Most AS, Williams DO: The effect of generalized alphareceptor stimulation on regional myocardial blood flow distal to a severe coronary artery stenosis. *Circulation* 65: 1329-1336, 1982
- 25) Kenny D, Pelc LR, Brooks HL, et al: Alterations of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor-mediated pressor responses by halothane and isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 71: 224-234, 1989
- 26) Domenech RJ, Macho P, Valdes J, et al: Coronary vascular resistance during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 46: 236-240, 1977
- 27) Reiz S, Balfors E, Gustavsson B, et al: Effects of halothane on coronary haemodynamics and myocardial metabolism in patients with ischaemic heart disease and heart failure. *Acta anaesth scand* 26: 133-138, 1982
- 28) Bollen BA, Tinker JH, Hermesmeyer K: Halothane relaxes previously constricted isolated porcine coronary artery segments more than isoflurane. *Anesthesiology* 66: 748-752, 1987
- 29) Hatano Y, Nakamura K, Yakushiji T, et al: Comparison of the direct effects of halothane and isoflurane on large and small coronary arteries isolated from dogs. *Anesthesiology* 73: 513-517, 1990
- 30) Hickey RF, Sybert PE, Verrier ED: Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on coronary blood flow autoregulation and coronary vascular reserve in the canine heart. *Anesthesiology* 68: 21-30, 1988
- 31) Opie LH, Owen P, Thomas M, et al: Coronary sinus lactate measurements in assessment of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 32: 295-305, 1973
- 32) 神山有史, 土井敏彦, 井上万哉也ら: GOF 麻酔下狭窄心に及ぼす頰脈の影響—心筋内 pH, 左室機能について—. *麻酔* 39: 559-567, 1990

Effects of Halothane Inhalation and Cardiac Sympathetic Nerve Stimulation on Myocardial Ischemia in Canine Hearts with Severe Coronary Stenosis

Shozo Kaji*, Arifumi Kohyama**

*Department of Anesthesiology, Shikoku Central Hospital, Ehime, Japan

**Department of Anesthesiology, Komatsushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan

The present study investigated the effects of halothane inhalation and cardiac sympathetic nerve stimulation during halothane inhalation on myocardial ischemia in dogs with severe coronary artery stenosis.

Coronary artery stenosis was induced under fentanyl anesthesia by reducing myocardial blood flow to approximately 50% of control values. Thereafter, 0.5 mg/kg propranolol was administered in order to prevent metabolic coronary vasodilation during cardiac sympathetic nerve stimulation. Halothane was inhaled at an inspiratory concentration of 0.5 %. The cardiac sympathetic nerve was stimulated electrically before and during halothane inhalation.

Before halothane inhalation, cardiac sympathetic nerve stimulation did not worsen myocardial ischemia. However, halothane inhalation decreased coronary perfusion pressure in the stenotic region resulting in aggravation of myocardial ischemia. Cardiac sympa-

thetic nerve stimulation during halothane inhalation further worsened myocardial ischemia despite an increase in coronary perfusion pressure and myocardial blood flow in the stenotic region.

These results suggest that halothane inhalation aggravates myocardial ischemia through a decrease in coronary perfusion pressure that results from a decrease in aortic pressure. In addition, cardiac sympathetic nerve stimulation during halothane inhalation further aggravates myocardial ischemia. However, the mechanism associated with this aggravation differs from that before halothane inhalation. Following cardiac sympathetic nerve stimulation during halothane inhalation, myocardial ischemia probably becomes aggravated through a decrease or less pronounced increase in coronary blood flow in the myocardial inner layer caused by metabolic coronary vasodilation in the outer layer distal to the stenosis.

Key Words : Halothane, Cardiac sympathetic nerve stimulation, Myocardial ischemia, Metabolic coronary vasodilation

(Circ Cont 18 : 218~225, 1997)