

質疑応答

(質問) 吸入麻酔薬と術中不整脈の関係について御教示下さい。

(兵庫県: K・A)

(回答) 中村正人*

吸入麻酔薬、特にハロタンはエピネフリンによる心室性不整脈発生を助長する作用のために催不整脈作用がある薬物と考えられていたが、近年、吸入麻酔薬に虚血時の不整脈や再灌流性不整脈を抑制する作用のあることなどの報告が増え、その抗不整脈作用が注目されるようになった。本稿では、吸入麻酔薬の催不整脈作用と抗不整脈作用について、知見を整理してみたいと考える。

吸入麻酔薬の催不整脈作用

吸入麻酔薬が誘発すると考えられる不整脈は大きく分けて、房室伝導に関しての不整脈と外因性、内因性のカテコラミンによる心室性不整脈の増強の二つに分けられると考えられる。そこでまず最初に吸入麻酔薬の心筋刺激伝導系への作用について概観し、次いで吸入麻酔薬のエピネフリン不整脈の増強作用について考察する。

1. 吸入麻酔薬の刺激伝導系への作用

①洞房結節に対する作用：吸入麻酔薬は実験的には、洞房結節の自動能を洞房結節への直接作用による、主に投与量依存性の4相脱分極の遅延によって抑制して心拍数を減少する^{1,2)}。ただし臨床的には併用薬や自律神経系の代償等のために必ずしも吸入麻酔薬が心拍数の減少を伴わない¹⁾。

②心房に対する作用：吸入麻酔薬は心房の不応期を延長する以外にはあまり影響を与えない¹⁾。

③房室系に対する作用：現在使用されている吸入麻酔薬は程度の差こそあれ、房室結節を介する伝導を投与量依存性に抑制する。吸入麻酔中、P波に連続しないQRS波が見られることがあるが、この現象は麻酔の終了と共に正常に復することが多い²⁾。またこの吸入麻酔薬使用中の接合部調律は安静時の迷走神経緊張の強い患者に多いともい

われている¹⁾。房室伝導の抑制については個々の吸入麻酔薬間に差があり、ハロタン、エンフルランではイソフルラン、セボフルランに比較して抑制が強い。そのため、イソフルラン、セボフルラン麻酔ではハロタン、エンフルラン麻酔より接合部調律をきたすことが少ないように思われる。

2. 吸入麻酔薬によるエピネフリン不整脈の増強作用

吸入麻酔薬が催不整脈を持つと考えられる一番の理由はエピネフリンとの併用で心室性不整脈を誘発しやすくなる作用のためである。この作用は心筋感作作用 (myocardial sensitization) と呼ばれている。この「感作」という表現については妥当性に欠けるとの異論もある³⁾が、この現象を示す言葉として他に簡便な表現がないので頻用されている。心筋感作作用の強さを定量的に表現する手段として、麻酔薬投与中の動物にエピネフリンを持続投与し、心室性期外収縮を誘発し始めた時のエピネフリンの血中濃度を不整脈の誘発閾値 arrhythmogenic dose of epinephrine (ADE) と表現して用いられる。イヌでの ADE はハロタン 39 ng/ml, エンフルラン 107~206 ng/ml, イソフルラン 207 ng/ml, セボフルラン 175 ng/ml であった^{4,5)}。ヒトにおける心筋感作作用の定量的な研究としては Johnston らのものが有名であるが、この研究によると、1.5MAC の吸入麻酔薬濃度で50%の患者で心室性不整脈を生ずる粘膜下に投与されたエピネフリンの用量 (ED50) はハロタンで 2.1 μg/kg, エンフルランで 10.9 μg/kg, イソフルランで 6.7 μg/kg であったが、エンフルランでは不整脈を発生するエピネフリンの用量に個体差が大きく、用量効果曲線が他の麻酔薬と平行ではなくて、傾きが極めて小さかったとされている⁶⁾。同様の方法でセボフルランではイソフルランと同じく 5 μg/kg 以下の用量では不整脈は発生

*市立貝塚病院麻酔科

せず、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量では12名中4名（イソフルランでは15名中4名）で3個以上の心室性期外収縮が発生したとの報告がある⁷⁾。現在臨床的に頻用されているセボフルラン、イソフルランではハロタンやエンフルランより心筋のエピネフリン感受性が低く、セボフルラン、イソフルランの両者の間には差がないようである。これら両者の麻酔薬では比較的安全にエピネフリンの投与が可能と考えられる。また、内因性的のカテコラミンによる危険な不整脈が心配される褐色細胞腫摘出の麻酔に関しても、吸入麻酔薬を取って使用する必要があるかとの議論はさておき、セボフルラン、イソフルランの両者は有効な麻酔薬と考えられる。

心筋感作作用の機序については十分に解明されていないが、カテコラミンの受容体の面からは α_1 、 β_1 の両受容体の作用が重要であり、しかも両者が共に刺激されると生じやすいとされている。 α_1 受容体の刺激が α_1 受容体そのものの心筋に対する作用なのか、血圧の上昇に伴うプルキンエ線維の伸展などを介しての心筋刺激伝導系に及ぼす作用かとの議論もあり、比較的血圧の低い時点では α_1 受容体そのものの作用、血圧の上昇に伴う場合は血管収縮による血圧の上昇の作用が強いと考えられている。また、 α_2 受容体の関与、中枢神経系の関与なども示唆され、電気生理学的には最近ではリエントリーの関与が有力視されている⁸⁾。

吸入麻酔薬の抗不整脈作用

近年、吸入麻酔薬の抗不整脈作用が注目されている。Turnerらは摘出した心筋梗塞後のプルキンエ線維を用いてハロタンがリエントリを助長する一方で自動能の異常やtriggered activityを抑制することを示した⁹⁾。また吸入麻酔薬は、虚血中の不整脈および再灌流性不整脈に対して抑制作用のあることが報告されている^{10,11)}。吸入麻酔薬と再灌流性不整脈の関連を見た回答者らの研究ではハロタン>エンフルラン>イソフルラン \geq セボフルランの順に不整脈の抑制が強い¹¹⁾。虚血中の不整脈および再灌流性不整脈に対する抗不整脈作用については、吸入麻酔薬が細胞内カルシウムを減少させる作用を持つことと関連していると考えられている。細胞内カルシウム動態に及ぼす吸入麻酔薬の作用についても解明されていない部分が多く、今後の研究が期待される興味深い分野である。吸

入麻酔薬の抗不整脈作用の臨床的な意味については今後の検討が必要であるが、吸入麻酔薬が抗不整脈作用を持つこと自体、注目に値すると思われる。

以上、吸入麻酔薬と不整脈との関係を簡単に整理してみた。臨床的に不整脈が生理学的、薬理学的な異常のはじめてのサインであることが多い¹⁾事から考えても、吸入麻酔薬の不整脈に及ぼす影響は、実際の臨床では病的な心筋、酸塩基平衡、低酸素、換気状態、電解質異常、カテコラミンに代表される併用薬物、自律神経系の状態、心筋虚血などの複雑な病態と関連させて考えて行かなければならない。あわせて、今後、心筋感作作用の機序、吸入麻酔薬の抗不整脈作用などの研究を通じて吸入麻酔薬の不整脈に対する作用が明らかになっていくことを期待したい。

文 献

- 1) Atlee JL: Causes for perioperative dysrhythmias. In: Perioperative cardiac dysrhythmias: mechanisms, recognition, management 2nd ed. Yearbook Medical Publishers, Chicago 1990, pp.187~273
- 2) 横山和子: 麻酔中の不整脈 HBJ出版, 東京. 1990, pp.32~46
- 3) Katz RL, Bigger JT Jr: Cardiac arrhythmias during anesthesia and operation. *Anesthesiology* 33: 193~213, 1970
- 4) Sumikawa K, Ishizaka N, Suzuki M: Arrhythmogenic plasma levels of epinephrine during halothane, enflurane, and pentobarbital anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 58: 322~325, 1983
- 5) 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
- 6) Johnston RR, Eger EL II, Wilson C: A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane, and halothane in man. *Anesth Analg* 55: 709~712, 1976
- 7) Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA, et al: Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology* 80: 545~549, 1994
- 8) 林 行雄: 麻酔中の不整脈の成り立ち: *Pharmacology-anesthesiology* 9: 57~60, 1996
- 9) Turner LA, Bosnjak ZJ, Kampine JP: Actions of halothane on the electrical activity of Purkinje fibers derived from normal and infarcted canine hearts. *Anesthesiology* 67: 619~629, 1987
- 10) Kroll DA, Knight PR: Antifibrillatory effects of volatile anesthetics in acute occlusion/reperfusion arrhythmias. *Anesthesiology* 61: 657~661, 1984
- 11) Nakamura M, Takura M, Koga Y, et al: Do all volatile anesthetics attenuate reperfusion-induced arrhythmias in a same fashion? *Anesthesiology* 83: A562, 1995