

## 原著

# エピネフリン併用時の虚血再灌流不整脈に及ぼす ハロタンの影響

坂口雅彦\*, 中村正人\*\*, 榎田高士\*, 田倉 学\*,  
福喜多邦夫\*\*\*, 小野 稔\*\*, 古賀義久\*

## 要 約

ラット摘出心における虚血再灌流モデルで、エピネフリン併用時のハロタンの再灌流不整脈に及ぼす影響について検討した。実験は、Langendorff法による冠灌流を行い、左冠状動脈前下行枝を6分間結紮閉塞させ、その後、結紮の解除によって再灌流を行った。再灌流時に発生する心室性の再灌流不整脈については、エピネフリン単独投与時、エピネフリン・ハロタン併用は各々について、心室細動を指標としてその発現頻度、持続時間について比較検討した。エピネフリン単独投与群においては、 $10^{-5}$  mol/lで最も心室細動の発現頻度が多かった。ハロタンは、エピネフリン併用投与下の再灌流時において、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$  mol/lの濃度でVFの発現頻度、持続時間に抑制効果を示した。ハロタンは、エピネフリン投与下の再灌流不整脈に対して抑制効果を持つことが示された。

## はじめに

ハロタンはエピネフリン併用時に不整脈を起こしやすいとされ、ハロタンの臨床使用上の重篤な合併症としてよく知られている<sup>1)</sup>。これまで、揮発性吸入麻酔薬、特にハロタンが、虚血再灌流不整脈発生を抑制することを報告してきたが<sup>2)</sup>、カテコラミン投与下の揮発性吸入麻酔薬が、再灌流不整脈に対してどのように作用するかは報告されていない。そこで、本研究では、ハロタンのエピ

ネフリン併用時の虚血再灌流不整脈に対する効果について検討を行った。

## 対象および方法

### 1. 実験動物

270~300gの雄性ウイスター系ラット(生後10週)を9群(各群12匹)に分け計108匹を用いた。なお、実験動物の取り扱いに関しては、動物の保護及び管理に関する法律(昭和48年法律第105号)及び実験動物の飼育及び保管等に関する基準を遵守した。

### 2. 灌流モデルの作成および実験手順(図1)

エーテル麻酔下にヘパリンナトリウム200単位を大腿静脈から投与、1分後に心臓を摘出し4℃の灌流液で冷却後、直ちにLangendorff法<sup>3)</sup>による冠灌流を開始した。灌流液には95%酸素+5%二酸化炭酸ガスで飽和させた37℃のKrebs-Henseleit緩衝液(mmol/l: NaCl 118.5, NaHCO<sub>3</sub> 25, KCl 3.2, KHPO<sub>4</sub> 1.19, MgSO<sub>4</sub> 1.18, CaCl<sub>2</sub> 6H<sub>2</sub>O 2.5, Glucose 11)を用い、100cmH<sub>2</sub>Oの静水圧による冠灌流を行った。なお灌流液は使用前にフィルター(0.45μm, ミリポア)にて濾過した。2本の液槽のうち、1本の液槽にはKrebs-Henseleit緩衝液(以下KH液)のみを、他の液槽には気化器を通じて得られたハロタンを通気することによってKH液中に溶解させ、同時に後述する各濃度のエピネフリンを添加した。摘出心をLangendorff装置に装着後、冠状動脈起始部付近の左前下行枝周囲に針付き糸(5-0ネスピレン, 日本商事)をまわし、糸の両端をプラスチックチューブのオクルーダーの中へ通した。その後、心電図電極を心尖部と大動脈起始部に装着、心電図計(HR-3,

\*近畿大学医学部麻酔科学教室

\*\*市立貝塚病院麻酔科

\*\*\*国立大阪南病院麻酔科

三栄電子) でモニタリングし、記録計 (レクチコーダー, 日本光電工業) にて25mm/secの紙送り速度で記録を行った。摘出心をKH液のみで10分間灌流し、心拍数および冠灌流量を一定に安定させた後、図2に示す測定点において後述の測定項目についてコントロールの測定を行った (測定点1)。その後、スイッチャーにより後述の各濃度のエピネフリン、或いはエピネフリン各濃度とハロタンの両者を溶解させたKH液に切り換えて灌流を行い、10分間それぞれの灌流液による変化を観察した (測定点2)。続いて6分間の心筋虚血を行った後 (測定点3)、3分間の再灌流を行った (測定点4)。心筋虚血及び再灌流は冠状動脈前下行枝の周囲にまわした糸のオクルーダーによる結紮と結紮解除によって行った。

尚、実験は、KH液のみで灌流を行った群をコントロール群とし、後述の4濃度のエピネフリンを溶解させた4群のエピネフリン群 (以下E群)、E群の4濃度のエピネフリンにハロタンを併用した4群のエピネフリン/ハロタン群 (以下EH群) の計9群に分類した。

### 3. エピネフリンの調剤および濃度設定<sup>4,5)</sup>

エピネフリンは、SIGMA社製、(-)-EPINEPHRINE, ([-]-Adrenalin) Bitartrate Salt Crystalline (FW=333.3)を使用した。エピネフリンは、 $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  mol/lの濃度となるようにKH液中に混和した。エピネフリンの酸化を防止するために、予めKH液中にアスコルビン酸 $10^{-6}$  mol/lを溶解させた。

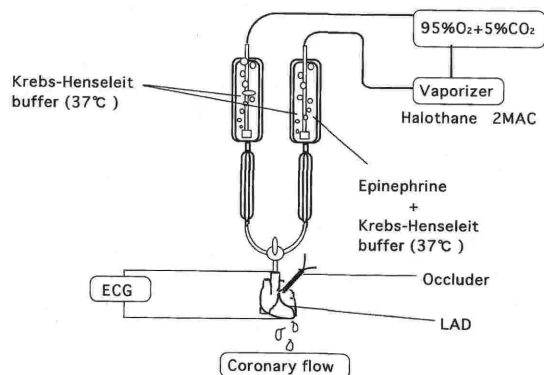


図1 灌流モデルの模式図

### 4. 吸入麻酔薬ハロタンの濃度設定

KH液に、ハロタンのラットに対する1MACを、0.9%として2MACにあたる1.8%のハロタンを溶解させた。灌流液に溶解させるハロタンの濃度は、あらかじめ較正を行った吸入麻酔薬濃度測定装置 (Capnomac, Datex) によって確認した。

### 5. 測定項目と測定方法

#### 5-1. 冠灌流量の測定

図1に示す各測定点で、肺動脈から流出する冠灌流量を20mlのメスシリンダーを用いて各測定点の1分間で測定した。

#### 5-2. 心拍数の測定と再灌流不整脈の解析法

心拍数は図1の各測定点の1分間記録した心電図から計測した。再灌流不整脈は再灌流直前から灌流後3分までの心電図を25mm/secで連続記録し、出現した心室性不整脈をLambeth Conventionsガイドライン<sup>6)</sup>に従って、心室頻拍、心室細動 (ventricular fibrillation: 以下VF) および心室性期外収縮に分類し、最重症不整脈と考えられるVFについてのみ分析した<sup>7)</sup>。再灌流後3分の観察時間にVFが発生したVF発現頻度と、再灌流開始から3分間の観察時間内に認めたVFの合計時間 (秒) をVF持続時間とした。また再灌流以

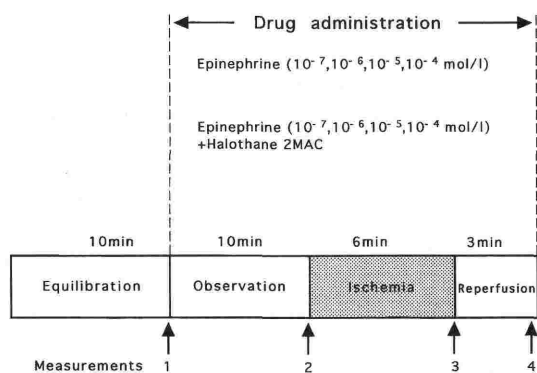


図2 実験のプロトコール

エピネフリン各濃度 ( $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  mol/l) と吸入麻酔薬ハロタンの虚血再灌流不整脈に及ぼす影響

#### Measure Points

- 1 : Pre-treatment : 10分間の平衡時間後に測定
- 2 : Pre-ischemia : 冠動脈結紮直前に測定
- 3 : Ischemia : 再灌流直前に測定
- 4 : Reperfusion : 再灌流3分後に測定

前にVFに移行した灌流心についてはVF発現時点で実験を中止し、再灌流不整脈の分析から除外した。

6. 統計処理

VF発現頻度の検定には、Fisherの直接確率計算法を用い、VF持続時間は、群内の検定にはStudent's paired t検定またはWilcoxon検定を用いた。各群間の検定についてはまず分散分析を行って、有意差のあった群間について改めてStudent's unpaired t-検定またはMann-Whitney検定にて解析を行い、 $p < 0.05$ をもって有意と判定した。

結 果

1. 心拍数の変化 (表1)

E群では、 $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  mol/lの濃度では有意な心拍数の増加は得られなかった。 $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  mol/lの2群において処置前に比べて虚血前に心拍数が有意に増加し、特に $10^{-5}$  mol/lの濃度で最も心拍数を増加させた。

2. 冠灌流量の変化 (表2)

全群において、虚血時に虚血前と比べて冠灌流量が有意に低下し、再灌流によって虚血時より有意に増加し、薬物投与時の灌流量に復帰した。また、虚血前にC群に比べてE群で、加えてE

群に比べてEH群で冠灌流量がdose-dependentに増加した。

3. 再灌流不整脈

3-1. 再灌流時のVF発現頻度 (図3)

E群では、 $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  mol/lの3群で、コントロール群に較べて有意にVFの発現頻度が増加した。また、 $10^{-5}$  mol/lの濃度では、VFの発現頻度が最も高かった。E群とEH群について同濃度のエピネフリンを投与した群を比較すると、 $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  mol/lの濃度でEH群では有意にVFの発現頻度(再灌流不整脈)が低かった。 $10^{-4}$  mol/lの濃度については、EH群で再灌流以前の時点でVFになるものが多く再灌流不整脈に関してE群との比較分析は行えなかった。

3-2. 再灌流時のVF持続時間 (図4)

E群では、 $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  mol/lの3群で、コントロール群に較べて有意にVF持続時間が増加した。EH群では、VF発現頻度と同様、同濃度エピネフリンを投与したE群 $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  mol/lの濃度で有意にVF持続時間が低下した。ハロタンは、VF発現頻度と同様に、VF持続時間についても $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  mol/l濃度においてVFに対する強い抑制作用を認めた。尚、エピネフリン $10^{-4}$  mol/l濃度では、EH群で虚血再灌流以前に8例でVF

表1 心拍数の変化

エピネフリン濃度 (mol/l)	処置前 (beats/min)	虚血前 (beats/min)	虚血時 (beats/min)	再灌流時 (beats/min)
Control 群	285.25 ± 7.17	280.75 ± 6.87	253.42 ± 8.45 <sup>ab</sup>	278.33 ± 6.04 <sup>c</sup>
$10^{-7}$	288.92 ± 10.88	260.57 ± 10.62 <sup>a</sup>	249.0 ± 9.52 <sup>a</sup>	257.70 ± 9.46 <sup>c</sup>
$10^{-7}$ +Halothane2MAC	273.17 ± 5.31	233.25 ± 6.59 <sup>ade</sup>	207.92 ± 6.94 <sup>abde</sup>	224.33 ± 9.47 <sup>acde</sup>
$10^{-6}$	274.08 ± 6.58	300.67 ± 13.33 <sup>a</sup>	281.33 ± 14.92 <sup>b</sup>	270.00 ± 11.07
$10^{-6}$ +Halothane2MAC	284.75 ± 9.57	300.33 ± 8.09	272.0 ± 6.34 <sup>b</sup>	297.33 ± 8.32 <sup>c</sup>
$10^{-5}$	276.75 ± 6.22	368.00 ± 3.25 <sup>ad</sup>	357.75 ± 3.38 <sup>ad</sup>	370.00 ± 0.00 <sup>b</sup>
$10^{-5}$ +Halothane2MAC	275.08 ± 7.05	366.83 ± 6.13 <sup>ade</sup>	352.75 ± 6.00 <sup>abd</sup>	353.33 ± 5.42 <sup>ad</sup>
$10^{-4}$	282.83 ± 6.22	339.25 ± 6.11 <sup>ad</sup>	305.17 ± 11.33 <sup>abd</sup>	344.75 ± 8.01 <sup>ad</sup>
$10^{-4}$ +Halothane2MAC	285.00 ± 5.94	344.72 ± 6.16 <sup>ad</sup>	327.50 ± 5.01 <sup>ad</sup>	363(n=1)

mean ± SE

各群はエピネフリン濃度別と吸入麻酔薬 (ハロタン) 併用によって分類した (各群12匹). (n) は再灌流前・中・後において洞調律に回復した摘出心臓の数を表す。

処置前: 10分間の平衡時間後の測定値, 虚血前 (薬物投与下): 冠動脈結紮直前の測定値, 虚血時: 再灌流直前の測定値, 再灌流時: 再灌流3分後の測定値,

a:  $P < 0.05$  処置前に対する有意差 b:  $P < 0.05$  虚血前に対する有意差を表す

c:  $P < 0.05$  同MACハロタン群に対する有意差 d:  $P < 0.05$  Control群に対する有意差

e:  $P < 0.05$  エピネフリン群に対する有意差

表2 冠灌流量の変化

エピネフリン濃度 (mol/l)	処置前 (ml/min)	虚血前 (ml/min)	虚血時 (ml/min)	再灌流時 (ml/min)
Control 群	10.94±0.34	10.8 ±0.39	6.28±0.49 <sup>ab</sup>	14.35±0.76 <sup>abc</sup>
10 <sup>-7</sup>	10.43±0.33	10.2 ±0.42	5.8 ±0.46 <sup>ab</sup>	12.7 ±1.00 <sup>bc</sup>
10 <sup>-7</sup> +Halothane2MAC	10.47±0.26	10.57±0.42	6.10±0.26 <sup>ab</sup>	11.37±0.62 <sup>cd</sup>
10 <sup>-6</sup>	10.73±0.62	13.2 ±1.10 <sup>ad</sup>	8.5 ±1.10 <sup>ab</sup>	13.4 ±1.00 <sup>ac</sup>
10 <sup>-6</sup> +Halothane2MAC	10.91±0.42	15.29±1.16 <sup>ad</sup>	8.56±0.74 <sup>abd</sup>	15.24±0.66 <sup>ac</sup>
10 <sup>-5</sup>	10.75±0.20	17.35±0.45 <sup>ad</sup>	10.68±0.56 <sup>bd</sup>	13.62±1.17 <sup>bc</sup>
10 <sup>-5</sup> +Halothane2MAC	10.78±0.25	20.39±0.54 <sup>ade</sup>	12.35±0.66 <sup>bd</sup>	17.70±0.93 <sup>abcde</sup>
10 <sup>-4</sup>	11.10±0.23	18.52±0.57 <sup>ad</sup>	9.66±0.82 <sup>bd</sup>	14.23±1.16 <sup>abc</sup>
10 <sup>-4</sup> +Halothane2MAC	11.09±0.31	20.88±0.84 <sup>ade</sup>	11.93±0.33 <sup>bde</sup>	16.28±0.31 <sup>abcd</sup>

mean±SE

各群はエピネフリン濃度別と吸入麻酔薬（ハロタン）併用によって分類した（各群12匹）。（n）は再灌流前・中・後において洞調律に回復した摘出心臓の数を表す。

処置前：10分間の平衡時間後の測定値， 虚血前（薬物投与下）：冠動脈結紮直前の測定値，

虚血時：再灌流直前の測定値， 再灌流時：再灌流3分後の測定値，

a：P<0.05 処置前に対する有意差 b：P<0.05 虚血前に対する有意差を表す

c：P<0.05 同MACハロタン群に対する有意差 d：P<0.05 Control群に対する有意差

e：P<0.05 エピネフリン群に対する有意差

が誘発されるものもあったが、それについては、VF発現頻度と同様、再灌流不整脈の検討から除外した。

### 考 察

著者らは、従来よりLangendorff法<sup>3)</sup>による冠灌流摘出心標本の冠動脈左前下行枝の結紮、解除による局所心筋虚血、再灌流による虚血再灌流不整脈に与える各種薬物の影響を検討してきたが、本研究では予備実験の結果、エピネフリン投与下において再灌流不整脈を100%誘発することができる最短の虚血時間である6分を虚血時間として実験を行った。このモデルでは虚血領域の大きさが不整脈発現頻度に大きな影響を与えるものと推察されるが、虚血領域の大きさは、虚血前に対して37.9±6.7 Vol%であった。

また、虚血再灌流不整脈の重症度の分析にあたっては、PVCやVTの分析では重症度の判定が困難であるため最重症不整脈VFについての分析を行った<sup>7)</sup>。

エピネフリンは、虚血心筋にとって有害と考えられ、その機序として、心拍数と収縮力の増加、動脈血圧の上昇、循環中の遊離脂肪酸の増加、増加した細胞内cAMP作用による虚血心筋細胞内へのCa<sup>2+</sup>流入の増加、サルコレンマのCa<sup>2+</sup>透過

性の亢進などが考えられている<sup>8)</sup>。以上のようなカテコラミン作用と再灌流障害<sup>9,10)</sup>が組合わさる事により、再灌流不整脈が非常に誘発されやすい状態になる。

我々の結果からも、エピネフリン投与によるE群は、コントロール群に比して有意に再灌流不整脈発現頻度が増加した。エピネフリンを投与しての4群間において、10<sup>-5</sup>mol/lまでの濃度については用量依存的に虚血再灌流不整脈の発現頻度及び持続時間が増加した。虚血再灌流不整脈についての虚血時の障害の強さと虚血再灌流不整脈の発現頻度にベル型の用量効果曲線が得られることが多く、虚血時の心筋障害が強すぎるとかえって再灌流不整脈発現頻度が低下することが報告されている<sup>11)</sup>。本研究のモデルでも10<sup>-4</sup>mol/lのエピネフリン濃度では虚血時の心筋障害が強くなりすぎたものと考えられることができる。

吸入麻酔薬は、intactな心筋のエピネフリン感受性を増強することから、臨床上是エピネフリンとの併用で催不整脈作用のある薬物とみなされているが、ハロタンとエピネフリンの併用で不整脈を誘発する機序についても諸説がある。カテコラミンは、細胞内レセプターにおいて、α1作用による不応期の延長とβ作用による不応期の短縮の両方の作用があり<sup>12)</sup>、心筋細胞間での電氣的不均

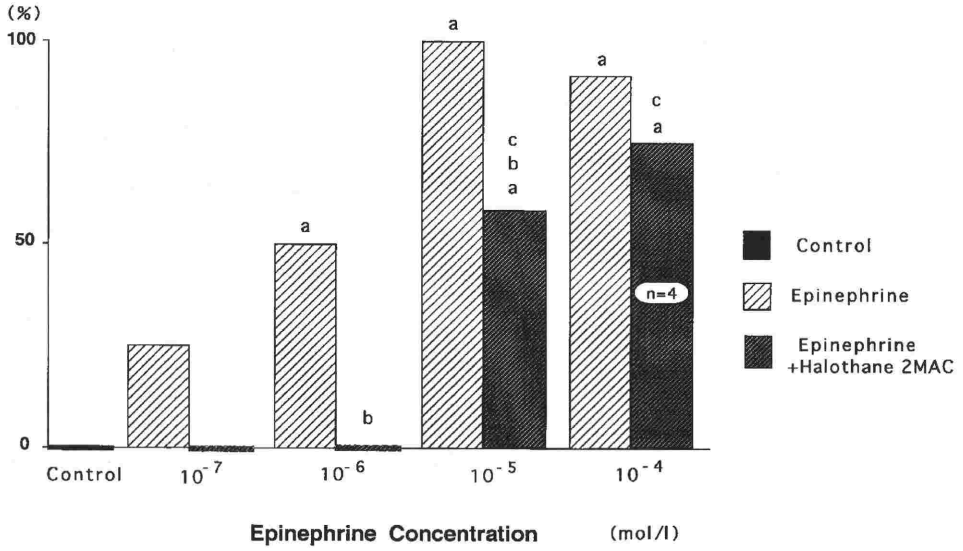


図3 エピネフリンとハロタンの虚血再灌流不整脈に及ぼす影響 (各群12匹) : VF 発現頻度  
 a : P<0.05 Control 群に対する有意差,  
 b : P<0.05 同濃度のエピネフリン群に対する有意差,  
 c : P<0.05 10<sup>-7</sup>, 10<sup>-6</sup> mol/l 濃度のエピネフリン群に対する有意差を表す。

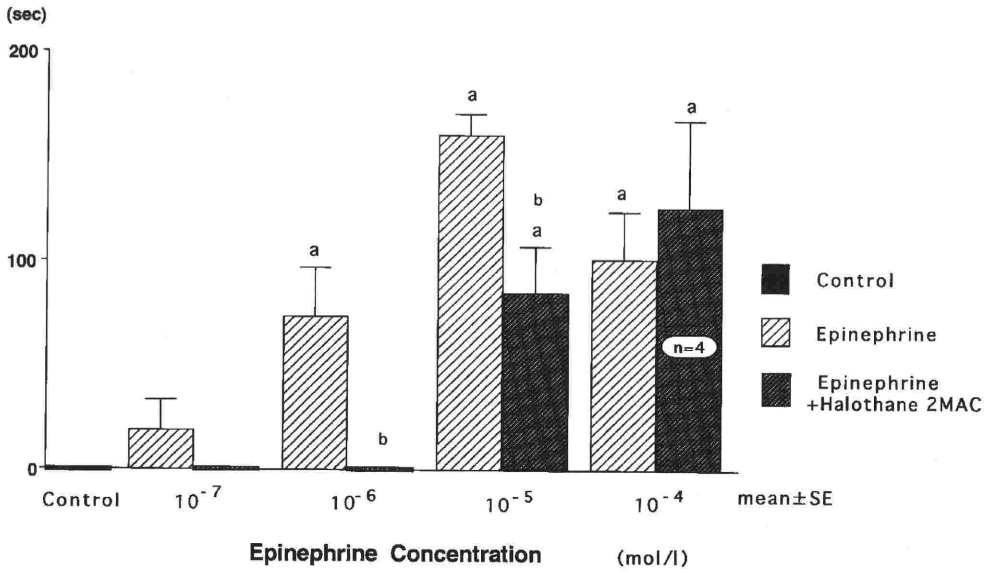


図4 エピネフリンとハロタンの虚血再灌流不整脈に及ぼす影響 (各群12匹) : VF 持続時間  
 a : P<0.05 Control 群に対する有意,  
 b : P<0.05 同濃度のエピネフリン群に対する有意差を表す。

一性が増強し、リエントリー作用によって不整脈を誘発すると考えられている<sup>13)</sup>。また、カテコラミンは、細胞内 cyclic AMP を増加させることにより Ca イオンの細胞内流入が増加させ、遅延後脱分極 (delayed after depolarization ; DAD) を促進させることにより不整脈を誘発するとも言われている<sup>14)</sup>。ハロタンは Triggered Activity を刺激することにより不整脈が発生すると言われている。また、カテコラミンとハロタンを併用する場合には、ハロタンは細胞内レセプターにおいて、心筋内伝導速度を遅らせ、一方、カテコラミンは  $\alpha 1$  の活動電位を刺激し、 $\beta 1$  作用により不応期を短縮する。このように3つ作用があいまって心筋細胞内の電氣的不均一性を一層増大させることにより不整脈の閾値を低下させると考えられる<sup>15,16)</sup>。

また、ハロタンとエピネフリンの併用は、心筋のペースメーカー細胞の正常な自動能を抑制し、伝導速度を遅延させるため両方の薬剤がリエントリーメカニズムを介して不整脈が発現するとも考えられている<sup>17,18)</sup>。Kroll らは、ハロタンの再灌流時悪性心室性不整脈の予防効果を見だし<sup>19)</sup>、Turner らが急性心筋梗塞心筋の Purkinje 線維において、ハロタンが催不整脈作用と抗不整脈作用を併せ持つことを報告してから<sup>20)</sup>、吸入麻酔薬が虚血時や再灌流時の不整脈に対して抗不整脈作用を持つことが注目されるようになった<sup>21~23,2)</sup>。

現在臨床的に使用される4種の吸入麻酔薬が、虚血再灌流不整脈を抑制し、その抑制の強さはハロタン  $\geq$  エンフルラン  $>$  イソフルラン  $\geq$  セボフルランの順であることが明らかにされている<sup>24,25)</sup>。また、田倉はハロタン 2 MAC 濃度による虚血再灌流不整脈の抑制が、最強となることを報告した<sup>24)</sup>。再灌流不整脈の機序についても諸説があるが、虚血中および再灌流時の細胞内 Ca イオンの増加が、特に大きな原因のひとつであると考えられている。吸入麻酔薬の再灌流不整脈抑制の機序としては、細胞間レベルでの Ca チャネル抑制による陰性変力作用<sup>26,27)</sup>、細胞内 Ca 蓄積の抑制などが報告されており<sup>28)</sup>、ハロタンは、主に細胞内 Ca イオンの増加をおさえることによって再灌流不整脈を抑制すると考えられる<sup>29)</sup>。ハロタンはカテコラミン併用時の再灌流不整脈に対して、不整脈の誘発、抑制の両方の作用を示す可能性があるが、今回の実験で示された結果から、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$

mol/l 濃度のエピネフリン投与時には、併用による再灌流不整脈の誘発作用よりも、ハロタンの細胞内  $Ca^{2+}$  の増加の抑制による心筋虚血時や再灌流時の不整脈抑制作用が強く働いたと考えられる。

## ま と め

ラット摘出心の in vitro での Langendorff 灌流モデルで、ハロタンのエピネフリン併用投与下の再灌流不整脈に及ぼす影響について検討した。エピネフリンは濃度依存的に、再灌流不整脈を誘発したが、ハロタンは、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$  mol/l のエピネフリンと併用した時には、再灌流不整脈を抑制することが示され、臨床上の不整脈誘発作用とは異なる機序が示唆された。

本論文の要旨は、第17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) Atlee JL : Halothane: cause or cure for arrhythmias? *Anesthesiology* 67 : 617-618, 1987
- 2) Tanaka K, Nakamura M, Umeda T, et al : Effects of sevoflurane and halothane on reperfusion arrhythmia in the isolated rat heart. *Clin Ther* 15 : 1085-1093, 1993
- 3) Langendorff O : Untersuchungen am uberlebenden Säugethier herzen. *Pfluegers Arch* 61 : 625-633, 1985
- 4) Laster MJ JB, Eger EI II, Taheri S : A method for testing for epinephrine-induced arrhythmias in rats. *Anesth Analg* 70 : 654-657, 1990
- 5) Takada K, Sumikawa K, Kamibatani T, et al : Comparative efficacy of antiarrhythmic agents in preventing halothane-epinephrine arrhythmias in rats. *Anesthesiology* 79 : 563-570, 1993
- 6) Walker MJA, Curtis MJ, Hearse DJ : The Lambeth Conventions: Guidelines for the study of arrhythmias in ischemia, infarction, and reperfusion. *Cardiovasc Res* 22 : 447-455, 1988
- 7) 榎田高士, 田中一彦, 中村正人ら : ラット摘出心における虚血時間と再灌流不整脈との関係. *循環制御* 15 : 430-436, 1994
- 8) Opie LH : *The Heart ; Physiology, Metabolism, Pharmacology, Therapy*. Grune & Stratton, Inc. 3rd edition, 1994
- 9) Bricknell OL, Opie LH : Effects of various substrates on lactate dehydrogenase release and on arrhythmias in the isolated rat heart during underperfusion and reperfusion. *Circulation Research* 43 : 102-115, 1978
- 10) Hearse DJ : Reperfusion-induced injury ; A possible role for oxidant stress and its manipulation. *Cardiovascular Drugs Ther* 5 : 225-236, 1991
- 11) Colucci WS, Alexander R, Williams GH, et al : Decreased lymphocyte betaadrenergic-receptor density in patients with heart failure and tolerance to the betaadrenergic agonist

- pibuterol. *N Eng J Med* 305 : 185-190, 1981
- 12) Benfey B : Function of myocardial  $\alpha$  -adrenoceptors. *Life Science* 31 : 101-112, 1982
  - 13) Reynolds A : On the mechanism of myocardial sensitization to catecholamines by hydrocarbon anesthetics. *J Physiol Pharmacol* 62 : 183-198, 1984
  - 14) Wit AL, Rosen MR : Afterdepolarizations and triggered activity, *The Heart and Cardiovascular system*. Edited by Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Kats AM, Morgan HE New York, Raven Press(pp) : 1449-1490, 1986
  - 15) Gallger J, Gessman L, Moura P, et al : Electrophysiologic effects of halothane and quinidine on canine Purkinje fibers. *Anesthesiology* 65 : 278-285, 1986
  - 16) Pratala M, Pralilas V : Anesthetic agents and cardiac electromechanical activity. *Anesthesiology* 49 : 338-360, 1978
  - 17) Reynolds A : Epinephrine-potentiated slowing of conduction in Purkinje fibers. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 9 : 633-645, 1974
  - 18) Hayashi Y, Sumikawa K, Tashiro C, et al : Synergistic interaction of  $\alpha$  1- and  $\beta$  -adrenoceptor agents on induction arrhythmias during halothane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 68 : 902-907, 1988
  - 19) Kroll DA, Knight PR : Antifibrillatory effects of volatile anesthetics in acute occlusion/reperfusion arrhythmias. *Anesthesiology* 61 : 657-661, 1984
  - 20) Turner LA, Bosnjak ZJ, Kampine JP : Action of halothane on the electrical activity of Purkinje fibers from normal and infarcted canine hearts. *Anesthesiology* 67 : 619-629, 1987
  - 21) Coetzee A, Brits W, Genade S, et al : Halothane does have protective properties in the isolated ischemic rat heart. *Anesth Analg* 73 : 711-719, 1991
  - 22) Deutsch N, Hantler CB, Tait AR, et al : Suppression of ventricular arrhythmias by volatile anesthetics in a canine model of chronic myocardial infarction. *Anesthesiology* 72 : 1012-1021, 1990
  - 23) Buljubasic N, Marijic JV, Stowe DF, et al : Halothane reduces dysrhythmias and improves contractile function after global hypoperfusion in isolated hearts. *Anesth Analg* 74 : 384-394, 1992
  - 24) 田倉 学 : 各種吸入麻酔薬の虚血再灌流不整脈に及ぼす抑制作用の実験的検討 ; ラット摘出心を用いて. *近畿大医誌* 21(1) : 149-162, 1996
  - 25) Oguchi T, Kashimoto S, Yamaguchi T, et al : Comparative effects of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane on function and metabolism in the ischemia rat heart. *Br J Anaesth* 74 : 569-575, 1995
  - 26) Katsuoka M, Ohnishi ST : Inhalation anesthetics decrease calcium content of cardiac sarcoplasmic reticulum. *Br J Anaesth* 62 : 669-673, 1989
  - 27) Wild DW, Davidson BA, Smith MD, et al : Effects of isoflurane and enflurane on intracellular  $Ca^{2+}$  mobilization in isolated cardiac myocytes. *Anesthesiology* 79 : 73-82, 1993
  - 28) Hoka S, Bosnjak ZJ, Kampine JP : Halothane inhibits calcium accumulation following myocardial ischemia and calcium paradox in guinea pig hearts. *Anesthesiology* 67 : 197-202, 1987
  - 29) Bosnjak ZJ, Supan DF, Rusch NJ : The effects of halothane, enflurane and isoflurane on calcium currents in isolated canine ventricular cells. *Anesthesiology* 74 : 340-345, 1991

## Can Halothane Inhibit Reperfusion-induced Arrhythmias in Isolated Perfused Rat Heart when Epinephrine Is Given Simultaneously ?

Masahiko Sakaguchi\*, Masato Nakamura\*\*, Takashi Umeda\*, Manabu Takura\*,  
Kunio Fukukita\*\*\*, Minoru Ono\*\* and Yoshihisa Koga\*

Departments of Anesthesiology, \*Kinki University School of Medicine, \*\*Kaizuka City Hospital,  
\*\*\*Osaka-Minami National Hospital, Osaka, Japan

Using the isolated perfused rat heart, we have investigated the influence of halothane on the reperfusion-induced arrhythmias when epinephrine is given simultaneously. Isolated rat hearts (n=108) were subjected to regional ischemia (occlusion of left anterior descending coronary artery for 6 minutes) and reperfusion (3 minutes). The incidence and the duration of ventricular fibrillation (VF) which arrived at the reperfusion period were studied as parameters of reperfusion-induced arrhythmias. When epinephrine was administered individually, the incidence of VF and the duration of VF increased in the concentration

of  $10^{-7}$  to  $10^{-5}$  mol/l. But the concomitant use of 2 MAC of halothane with epinephrine caused the reduction of both the incidence and the duration of reperfusion-induced VF compared with those when the same doses of epinephrine were given independently. The results of the present study indicate that epinephrine enhances the reperfusion-induced arrhythmias, but that halothane can inhibit reperfusion-induced arrhythmias, but that halothane can inhibit reperfusion-induced arrhythmias even in the presence of epinephrine.

**Key words :** Epinephrine, Halothane, Reperfusion-induced arrhythmia, Ischemia

(Circ Cont 18 : 390~397, 1997)